Aus dem Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie
zu Rostock.

Beiträge zur Kenntnis der Bestandteile und Wirkungen der Strophanthusdrogen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität zu Rostock

vorgelegt

von

Ewald Hessel
aus **Möckwitz.**

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Rostock, 1914.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kobert.

[Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.]

Beiträge zur Kenntnis der Bestandteile und Wirkungen der Strophanthusdrogen.

Von

Ewald Hessel.

I. Einiges über die wichtigsten Strophanthusarten und ihre Samen.

Strophanthus ist eine Gattung der Apocynaceae, deren griechischer Name wörtlich übersetzt „mit gedrehten Blüten" bedeutet. Da also das griechische Wort ἄνθος darin steckt, ist die Schreibart Strophantus, die sich leider viele medizinische, chemische und pharmazeutische Autoren zuschulden kommen lassen, ein trauriger Beweis, wie unetymologisch das Denken unserer Zeit geworden ist.

Im Jahre 1865 waren, wie ich einem Artikel von E. Gilg[1]) entnehme, zu gleicher Zeit aus Ost- und Westafrika Samen bekannt geworden, aus welchen von gewissen Eingeborenenstämmen gefürchtete Pfeilgifte gewonnen wurden. Es konnte bald darauf nachgewiesen werden, dass beide Samen-Sorten von zwei verschiedenen Arten der Gattung Strophanthus abstammten, und dass sich in ihnen als wirksames Prinzip ein Glykosid Strophanthin findet. Aber erst infolge der eingehenden physiologischen Versuche Frasers, deren Veröffentlichung im Jahre 1890 erfolgte, und aus denen hervorging, dass dieses Glykosid ein wichtiges

[1]) Die Strophanthusfrage vom botanisch-pharmakognostischen, chemischen und pharmakologisch-klinischen Standpunkt, bearbeitet von Prof. Dr. E. Gilg, Prof. Dr. H. Thoms, Dr. H. Schedel. Berlin 1904.

Ersatzmittel der Digitalis ist, wurde Semen Strophanthi bzw. eine daraus hergestellte Tinktur in den Arzneischatz wohl sämtlicher Kulturnationen eingereiht. Sehr bald aber wurden neben den Samen zahlreicher, bis dahin unbekannter und auf ihre Wirksamkeit noch nicht geprüfter Arten der Gattung Strophanthus auch die Samen mehrerer anderer Gattungen der Apocynaceae als „Semen Strophanthi" eingeführt und ihre Glykoside zum Teil als „Strophanthin" verwertet. Notgedrungen fing man daraufhin an, die eingeführten verschiedenartigen Samen zu sortieren und auf ihre Artabstammung zu prüfen. Sehr frühzeitig half man sich in der pharmakognostischen Praxis damit, dass man nur zwei Arten, oder zeitweise die eine oder aber die andere derselben ausschliesslich, für offizinell erklärte, deren Samen durch eine, wie man glaubte, sehr charakteristische Reaktion ausgezeichnet sind, nämlich Strophanthus hispidus P. DC. aus dem tropischen Westafrika, und Strophanthus Kombé Oliv. aus dem tropischen Süd-Ostafrika. Bringt man Schnitte durch die Samen dieser beiden Arten in Schwefelsäure, so nehmen die Schnittflächen sehr bald eine intensiv grüne Färbung an, was bei den anderen Arten der Gattung nicht der Fall ist. Obgleich nun absolut keine Beobachtungen darüber vorliegen, dass diese letzteren, nicht durch die sogenannte Strophanthin-Reaktion ausgezeichneten Arten weniger wertvoll sind als Strophanthus hispidus und Strophanthus Kombé, und obgleich man sogar weiss, dass die Samen mehrerer „reaktionsloser" Arten in ihrer Heimat als Pfeilgift liefernd bekannt sind, ja an Wirksamkeit weit über jene gestellt werden, hat man doch nur die erwähnten beiden Arten für offizinell erklärt, da sie verhältnismässig gut botanisch bekannt sind, da ihre Samen ziemlich charakteristisch zu sein schienen, sich leicht voneinander unterscheiden und sich vor allem durch diese sogenannte Strophanthin-Reaktion von den übrigen Arten der Gattung trennen lassen. Seit dem Jahre 1899 beschäftigte sich Gilg mit der Gattung Strophanthus in botanischer und pharmakognostischer Hinsicht. Er war genötigt, die einzelnen Arten und die geographischen Gebiete kennen zu lernen, welche sie einnehmen, endlich möglichst viele neue Materialien herbeizuschaffen; erst durch diese konnten die vielen Lücken geschlossen werden, welche sich bis dahin dem Bearbeiter ständig fühlbar gemacht hatten. Gilg wurde erst dadurch in den Stand gesetzt, eine Monographie über die Gattung Strophanthus zu veröffentlichen, welche alles in

botanischer Hinsicht bisher über diese Pflanzengruppe bekannt Gewordene enthält, welche manches Neue bringen konnte und vor allem sehr vielfache Fehler früherer Autoren endgültig berichtigte.

Die Variabilität der Strophanthus-Samen ist nach Gilg leider eine bedeutend grössere, als man bisher angenommen hat. Er konnte mit Bestimmtheit nachweisen, dass, abgesehen von vereinzelten seltenen Fällen, als Substitut für die Samen von Strophanthus hispidus P. DC. nur diejenigen von Strophanthus sarmentosus P. DC. in Frage kommen, welche letzteren man in der Literatur in eine ganze Reihe von „Sorten" zerlegt hat. „Im Gegensatz hierzu", so fährt Gilg fort, „ist es weder anderen Autoren, noch mir selbst gelungen, festzustellen, ob die der Kombésaat stets oder wenigstens fast stets in mehr oder weniger grosser Masse beigemengten Strophanthus-Samen von einer, oder zwei oder gar drei botanisch verschiedenen Arten abstammen. Es ist mir trotz grösster Bemühungen nicht gelungen, ausreichendes authentisches Material zu erhalten, welches gestattete, diese wichtige Frage zu lösen; und da dies auch in absehbarer Zeit nicht zu erwarten ist, dürfte es angezeigt sein, Strophanthus Kombé aus der Liste der offizinellen Pflanzen zu streichen." Nun aber hat man in Deutschland gerade diese Art offizinell gemacht.

Selbst Pharmakognosten wie Tschirsch und Oesterle ist es vorgekommen, dass ihnen beim Zeichnen der einschlägigen Tafel für den prächtigen „Anatomischen Atlas" unreines Material von Strophanthus Kombé vorgelegen hat. Schon Hartwich hat sehr zutreffend darauf aufmerksam gemacht, dass die beiden Forscher auf Taf. 78, Fig. 27, in der Samenschale von Strophanthus Kombé Kristalle abbilden, obgleich solche von allen den zahlreichen Untersuchern der Droge bei dieser Art noch niemals beobachtet worden sind. Gilg steht jetzt nicht an, zu erklären, dass er nicht imstande ist, die ihm bekannten Strophanthus-Samen anatomisch zu trennen. Schon in einer seiner ersten Arbeit „Ueber einige Strophanthus-Drogen" machte er auf eine Art dieser Gattung aufmerksam, deren Samen von den Eingeborenen des südlichen Kameruns an Wirksamkeit weit über die von Strophanthus hispidus P. DC. gestellt werden. Die betreffenden Samen waren

schon vor längerer Zeit unter der Bezeichnung „Strophanthus glabre du Gabon“ pharmakognostisch beschrieben worden; es ist ihm gelungen, mit Sicherheit festzustellen, dass diese Samen von Strophanthus gratus (Wall. et Hook.) Franch. abstammen. Strophanthus gratus (Wall. et Hook.) Franch. ist eine hochwindende Liane, welche in Westafrika in den Urwäldern des Küstengebiets von Sierra Leone im Norden bis nach Gabun (an der Kongomündung) im Süden verbreitet ist. Die Pflanze kommt, wie es scheint, nirgends in grösseren Mengen vor und findet sich nur vereinzelt in den Urwäldern, hier und da einen hohen Baum umkletternd und hoch oben in dessen Krone ihre prächtigen Blüten entfaltend, welchen später die grossen, auffallenden Früchte folgen. Diese Früchte werden im südlichen Kamerun von den im Klettern sehr geübten eingeborenen Zwergvölkern kurz vor der Reifezeit gesammelt und bilden, da die Samen das geschätzteste Pfeilgift liefern, ein nicht unwichtiges Handelsprodukt im Verkehr der Eingeborenenstämme im Hinterlande von Kamerun und sicher auch in der französischen Kolonie Gabun. Im südlichen Kamerun und in Gabun, welche ein fest geschlossenes pflanzengeographisches Gebiet bilden, hat die Pflanze, resp. ihre Früchte und Samen denselben Namen: enaeé (in Kamerun), inayé oder onayé (in Gabun). Diese Samen sind gelbbraun, ganz haarlos, während die von Strophanthus Kombé grün und behaart und die von Strophanthus hispidus braun und behaart sind. Nach Zusatz von SO_4H_2 färbt sich der Querschnitt sehr bald rötlich bis rosa, um rasch ein sattes Rot bis Violett anzunehmen. Die Samen von Strophanthus glaber müssen als identisch mit denen von Strophanthus gratus angesehen werden.

In höchst dankenswerter Weise ist die Firma: Chemische Fabrik Güstrow, Dr. Hillringhaus & Dr. Heilmann seit Jahren bemüht, in einer auf eigene Rechnung in Kamerun angelegten Plantage den Versuch zu machen, Strophanthus gratus in grossem Massstabe anzubauen und, um eine sichere Samenproduktion zu erreichen, eine künstliche Befruchtung der Blüten herbeizuführen. Da dieser Versuch mit Erfolg gekrönt war, so wäre mit dem Offizinellerklären von Strophanthus gratus zugleich ein Absatzgebiet für dieses kostbare Produkt einer unserer Kolonien geschaffen worden. Aber selbst bei Fehlschlagen dieses Versuches wäre die Firma imstande gewesen, auf Grund einer für die Sammlung der wild wachsenden Samen getroffenen Organisation

auf Jahre hinaus den Bedarf an Strophanthin dieser Strophanthusart zu decken.

II. Einiges über die verschiedenen Strophanthine.

Ich folge hier zunächst den Angaben von Thoms in der erwähnten Monographie. Seiner Ansicht nach wird ohne Gefahr eines Missverständnisses eine Bezeichnung der Strophanthine nach ihrer Abkunft am besten in der Weise ermöglicht, dass man dem Wort Strophanthin — durch Bindestrich von ihm getrennt — den kleinen Anfangsbuchstaben der Artbezeichnung des betreffenden Strophanthus voransetzt. So würde also heissen:

g-Strophanthin = Str. aus Strophanthus gratus,
h-Strophanthin = Str. aus Strophanthus hispidus,
k-Strophanthin = Str. aus Strophanthus Kombé,
e-Strophanthin = Str. aus Strophanthus Emini
u. s. f.

Für die eventuelle nachträgliche Aufnahme des Artikels Gratus-Strophanthin in das Arzneibuch würde die folgende Fassung als Richtschnur dienen können:

g-Strophanthinum cristallisatum $C_{30}H_{46}O_{12} + 9\,H_2O$.

Das aus den Samen von Strophanthus gratus Franch. erhaltene kristallisierte wasserhaltige Glykosid.

Farblose, atlasglänzende, quadratische Tafeln von bitterem Geschmacke, leicht löslich in heissem Wasser, in etwa 100 Teilen Wasser von 15°, in etwa 30 Teilen absolutem Alkohol, etwa 30 Teilen Amylalkohol löslich, schwer löslich in Essigäther, Aether und Chloroform.

Die Lösung von 0,01 in 1 gr Wasser, mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, färbt diese rosa bis rot, während die wässerige Flüssigkeit eine schmutzig grüne Färbung annimmt.

Das g-Strophanthin verliere im Trockenschrank bei 105° 20 % Feuchtigkeit; das so getrocknete Präparat schmilzt bei 187—188°.

Das g-Strophanthin soll nach dem Verbrennen einen wägbaren Rückstand nicht hinterlassen. Sehr vorsichtig aufzubewahren.

Die Zusammensetzung, die Eigenschaften und das Verhalten des aus den Samen von Strophanthus gratus isolierten Strophanthins und seiner Spaltprodukte liessen keinen Zweifel darüber bestehen, dass dieses Strophanthin mit dem von Arnaud aus dem

Ouabaïo-Holz erhaltenen und von ihm Ouabaïn genannten Glykosid volle Identität zeigt. Diese Identität konnte Thoms auch durch Vergleich mit einem Ouabaïn ermitteln, welches Prof. Arnaud in Paris ihm zur Verfügung stellte.

Im Jahre 1909 befasste sich Karl Kobert[1]) im hiesigen pharmakologischen Institute mit der chemischen Untersuchung eines von der Firma: Chemische Fabrik Güstrow dargestellten Strophanthinpräparates aus Strophanthus gratus. Es war nämlich die Frage, ob dieses Präparat mit dem Thoms'schen übereinstimmt. Die Ergebnisse der Kobert'schen Untersuchungen waren folgende:

1. Das von Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann, Chemische Fabrik Güstrow, gelieferte Strophanthin besitzt die gleiche molekulare Zusammensetzung wie das g-Strophanthin Thoms, nämlich $C_{30}H_{46}O_{12} + 9\,H_2O$. Diese 9 Moleküle Kristallwasser enthält das aus Wasser kristallisierte Präparat.
2. Das aus Wasser kristallisierte g-Strophanthin bildet glänzende Kristallschüppchen. Unter geeigneten Bedingungen, d. h. aus einer 10 %igen wässerigen Lösung durch langsames Abkühlen der heissen Lösung in einer Isolierkiste, erhielt die obige Firma das Strophanthin in grossen, würfelähnlichen, glänzenden Tafeln.
3. Beim Erhitzen auf 105° verlieren die Strophanthin-Kristalle rund 21 % H_2O, entsprechend 9 Molekülen.
4. Aus physiologischer Kochsalzlösung (0.9 %ig) kristallisiert nicht reines Strophanthin, sondern ein Na Cl- und Kristallwasser haltiges Produkt in Form schöner langer Nadeln.
5. Bei der Spaltung des g-Strophanthin Thoms mit verdünnter Salzsäure entsteht g-Strophanthidin neben Rhamnose. K. Kobert erhielt bei seiner Spaltungsanalyse des Güstrower Handelspräparates 42.2 % harziges Strophanthidin. Heffter erhielt aus k-Strophanthin purissimum Merck 42.7 % kristallinisches Strophanthidin, während das von ihm aus g-Strophanthin abgespaltene Strophanthidin ebenfalls amorph, harzig war.

[1]) Siehe in der Arbeit von O. Wolter, Ein Ueberblick über die Entwicklung der Strophanthusfrage, Sitzungsber. u. Abhandl. der naturforschenden Gesellschaft zu Rostock, Neue Folge. Bd. II, 1910, S. 59.

6. Prof. R. Kobert fand bei seinen Versuchen mit dem g-Strophanthin (Güstrow), dass es auch nach dem Sterilisieren und Einschmelzen der wässerigen Lösung in Ampullen lange Zeit hindurch sich unzersetzt hält und eine durchaus typische Digitaliswirkung auf das Froschherz ausübt.

Bei der Umbenennung der Strophanthine ist das h-Strophanthin nach Heffter und Sachs[1]) etwas schlecht gefahren, indem unter diesen Namen wohl auch nicht hierher gehörige Substanzen subsummiert worden sind. Es bedurfte entschieden weiterer Prüfung. Konzentrierte H_2SO_4 färbt es rot. Sein Strophanthidin ist amorph.

Das von den Genannten dargestellte Präparat ist ein amorphes, rein weisses, stäubendes Pulver von intensiv bitterem Geschmack, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether. Mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färbt es sich intensiv grün. Eine recht schöne Farbenreaktion auf Strophanthin stellt übrigens auch die Liebermann'sche Cholesterinprobe dar. Löst man eine kleine Messerspitze in etwa 2 ccm Essigsäureanhydrid und lässt dann einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure unter Schütteln zufliessen, so tritt vorübergehend Rotfärbung auf, der, eventuell erst nach schwachem Erhitzen, eine schöne reine Grünfärbung folgt. Diese Probe ist, wie hier hervorgehoben sei, in gleicher Weise charakteristisch für das Strophanthidin. Es ergab sich für das Hispidus-Strophanthin eine Ausbeute von 45 % Strophanthidin, für Kombé-Strophanthin eine solche von 50 %. Das Strophanthidin aus Kombésamen, welches von vornherein hier nicht rein weiss, sondern als ein mehr gelbbräunliches Pulver gewonnen wurde, stimmte, nachdem es durch wiederholtes Umkristallisieren gereinigt war, in seinen Eigenschaften vollkommen mit dem aus Hispidus-Strophanthin isolierten Strophanthidin überein. Löslichkeit, Schmelzpunkt, Reaktion mit Schwefelsäure wurden gleich befunden; ebenso die optische Aktivität. Heffter und Sachs erklären nicht nur die Strophanthidine aus h- und aus k-Strophanthin für identisch, sondern sind geneigt, auch eine Identität beider amorphen Glykoside für möglich zu halten. Schliesslich gelang es ihnen auch, ein kristallisiertes k-Strophanthin darzustellen, aber die Ausbeute an dieser Substanz ist so gering, dass es auf dem

[1]) A. Heffter u. F. Sachs, Biochem. Ztschr. **40**, 1912, S. 83.

Arzneimittelmarkte die Konkurrenz des g-Strophanthins, das viel leichter kristallisiert, nicht wird aushalten können.

III. Kommen in den Strophanthusarten hämolytische Substanzen vor?

Heffter und Fr. Sachs[1]) fanden, dass die beiden amorphen Strophanthine aus h- und k-Samen keine Spur von hämolytischer Wirkung haben. Auch das g-Strophanthin besass solche Wirkung nicht, wohl aber das kristallisierte k-Strophanthin. Geprüft wurden alle diese Präparate aber nur an Hammelblutkörperchen.

Ich habe mich mit der Frage des Vorkommens hämolytischer Substanzen in den Strophanthusarten fast ein Jahr lang sehr eingehend beschäftigt. Ich kann gar nicht daran denken, die zahlreichen Protokolle, welche ich im Laufe der Zeit erhalten habe, hier wiederzugeben. Ich muss mich vielmehr kurz fassen und kann nur folgende Endergebnisse hier notieren.

1. In Uebereinstimmung mit Heffter und Sachs und zwar bei Versuchen, die vor der Publikation jener Arbeit angestellt worden sind, habe ich gefunden, dass amorphes reines k-Strophanthin keine Spur von hämolytischer Wirkung bei Anwendung milligrammatischer Dosen in 10 ccm 1 % Blut-Kochsalzgemisch besitzen. Die von mir am meisten verwendete Blutart war die der Plazenta des Menschen.
2. Auch das kristallisierte g-Strophanthin besitzt nicht die geringsten hämolytischen Wirkungen. Dadurch unterscheidet es sich also von dem kristallisierten k-Strophanthin.
3. Das künstlich gewonnene Strophanthidin des g-Strophanthins erwies sich ebenfalls frei von hämolytischer Kraft.
4. Das künstlich von mir hergestellte Strophanthidin des k-Strophanthins von Böhringer besass ebenfalls bei meinen Versuchen keine hämolytischen Eigenschaften.
5. Wohl aber fand ich hämolytische Eigenschaften bei der Prüfung eines früher von der Firma J. D. Riedel dargestellten und uns gütigst damals überlassenen weissen

[1]) l. c. S. 113.

Pulvers, welches als Strophanthin-Riedel bezeichnet war, und das, wie nachträgliche Anfrage ergab, aus Rückständen von k-Samen dargestellt war. Da sowohl ein späteres reines k-Strophanthin der Firma Riedel wie das k-Strophanthin von Böhringer und endlich auch eigenes selbst dargestelltes reines k-Strophanthin die Blutwirkung nicht gaben, wurde das alte Riedelsche Präparat aufs eingehendste und nach verschiedenen Methoden untersucht. Dabei gelang es, einwandfrei darzutun, dass dies Präparat ein Gemisch von hämolytisch unwirksamem k-Strophanthin mit einer bis dahin unbekannten Substanz war, die Prof. Kobert Strophanthinsäure zu nennen vorschlägt. Das Natriumsalz dieser Säure wirkt hämolytisch. Ich beschreibe diese Säure im Nachstehenden eingehend.

IV. Ueber Strophanthinsäure.

Mit diesem Namen bezeichnen wir hier also eine glykosidische, stickstofffreie und in ganz reinem Zustande wohl aschefreie Substanz, die bei mir jedoch stets noch minimale Aschemengen lieferte, von sauren Eigenschaften, welche in allen drei von uns untersuchten Strophanthussamen, d. h. in dem von Strophanthus hispidus, Strophanthus-Kombé und Strophanthus gratus, enthalten ist. Wie die drei Strophanthine weder der Formel, noch den Wirkungen nach identisch sind, so muss auch damit gerechnet werden, dass eine k-Strophanthinsäure, eine h-Strophanthinsäure und eine g-Strophanthinsäure unterschieden werden muss. Ich spreche zunächst nur über die letztere.

1. Darstellung der g-Strophanthinsäure.

Die zerquetschten frischen Samen der Ernte 1912 von Strophanthus gratus wurden mit Petroläther im Perkolator erschöpft, um Neutralfette, freie Fettsäuren, Chlorophyll und Lipoide zu beseitigen. Nach Verdunstung der letzten Petrolätherreste wurden die Samen zunächst mit etwas Aether nachgewaschen und dann mit nicht zu starkem (etwa 70 %igem) Alkohol im Perkolator so lange extrahiert, bis kein Strophanthin mehr in Lösung geht; dann schien nämlich auch alle Strophanthinsäure stets extrahiert zu sein. Man destilliert jetzt den Alkohol ab und extrahiert den

Rückstand mit erwärmtem destillierten Wasser, dem so lange tropfenweis 1 %ige Lösung von Natriumkarbonat zugesetzt wird, bis dauernd schwach alkalische Reaktion herrscht. Nun filtriert man und wäscht etwaige Rückstände noch mit etwas alkalischem Wasser nach. Das erkaltete Filtrat lässt, falls es nicht zu stark verdünnt ist, auf Salzsäurezusatz die Strophanthinsäure ausfallen, während das Strophanthin in Lösung bleibt. Auf einem Filter sammelt man die Säure und wäscht sie mit angesäuertem Wasser, um die letzten Reste Strophanthin zu entfernen. Es ist übrigens keineswegs nötig, zur Darstellung der g-Strophanthinsäure die Samen vorher zu entfetten. Man kann auch die unentfetteten Samen zerquetschen und mit Spiritus, der so stark verdünnt ist, dass er Fett kaum löst, das Gemisch von g-Strophanthin und g-Strophanthinsäure extrahieren. Auch in diesem Falle destilliert man den Alkohol ab und verfährt ganz wie oben. Falls man den Spiritus dünner als 50 %ig nimmt, wird eine albumoseartige Eiweisssubstanz der Samen mit extrahiert, die Filtrationen und Fällungen erschwert und durch die einfachen Methoden des Enteiweissens nicht zu beseitigen ist.

Die freie g-Strophanthinsäure ist in 70 %igem Alkohol gut, in Wasser (besonders kaltem) nur spurweise löslich; in freiem NaOH und in kohlensaurem Natrium ist sie leicht löslich. Aus diesen Lösungen wird sie durch organische und anorganische Säuren gefällt. Konzentrierte Essigsäure löst den Niederschlag aber wieder auf; ebenso konzentrierte Schwefelsäure.

2. Reaktionen.

Die g-Strophanthinsäure in Substanz gibt mit konzentrierter H_2SO_4 zunächst nur eine braune Farbe, aber beim Stehen der Lösung auf offenem Uhrglas an der Luft wird sie nach 2 Stunden vom Rande her rötlich und nach 3—4 Stunden prachtvoll himbeerrot. Das Spektroskop zeigt, dass nur der erste Teil des Grün und das Gelb und Rot durchgelassen werden; alles andere ist ausgelöscht. Beim Verdünnen mit konzentrierter H_2SO_4 zeigt sich ein deutlicher Streifen im Grün. Die rote Farbe ist anfangs reinrot, später mit einer violetten Nuance. Sie hält sich mehrere Tage. Diese Reaktion ist bekanntlich eine allgemeine Saponinreaktion. Sie kommt in der oben beschriebenen Weise ausgeführt dem g-Strophanthin dagegen nicht zu, obwohl auch dieses mit Schwefelsäure sich bekanntlich färbt.

Betreffs weiterer sehr bemerkenswerter Farbenreaktionen sei auf eine Arbeit von Sieburg verwiesen, die demnächst erscheinen wird.

3. Darstellung des g-strophanthinsauren Natriums.

Die nach obiger Vorschrift gewonnene Rohstrophanthinsäure löste sich in Aqua destillata bei Zusatz von Natriumkarbonat mit hellbrauner Farbe, gab aber beim Eindunsten einen Rückstand von dunkelbrauner Farbe. Es wurde zum Zwecke der Reinigung die Gesamtmenge des möglichst von Wasser befreiten g-strophanthinsauren Natriums in heissem 96 %igem Alkohol konzentriert gelöst, wobei eine dunkelbraune Verunreinigung ungelöst blieb. Die heiss gesättigte alkoholische Lösung hatte nach dem Filtrieren eine gelbe Farbe und gab nach dem Abkühlen auf Zusatz mindestens des doppelten Volumens Aether einen dottergelben Niederschlag von reinerem g-strophanthinsaurem Natrium. Dieses ist in Wasser mit gelblicher Farbe löslich. Auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure lässt es die freie Säure ausfallen. In Alkohol ist das strophanthinsaure Natrium ebenfalls löslich, in Aether nicht. Es ist zu vermuten, dass die dottergelbe Farbe dem strophanthinsauren Natrium im reinen Zustand nicht zukommt. Darüber wird die Publikation von Sieburg Aufschluss geben.

4. Darstellung von Niederschlägen durch Zusatz gewisser unorganischer Salze.

a) Die wässerige Lösung des g-strophanthinsauren Natriums wird mit Chlorbaryumlösung im Ueberschuss versetzt. Es entsteht ein voluminöser gelblicher, in Chlorbaryum unlöslicher Niederschlag, der vermutlich g-strophanthinsaures Baryum enthält. Er wird nur mit Chlorbaryumwasser, aber nicht mit Aqua destillata auf dem Filter gewaschen und dann trocken gesaugt. So dargestellt, ist er ein gelbes Pulver. Um dieses in das Natriumsalz zurückzuverwandeln, verreibt man es noch feucht in der Reibschale mit Alkohol und setzt tropfenweise nur gerade so viel verdünnte H_2SO_4 zu, bis alles Baryum in Sulfat umgewandelt und die frei gewordene Strophanthinsäure in Lösung gegangen ist. Den entstehenden Niederschlag von Baryumsulfat filtriert man ab und neutralisiert das Filtrat mit Natronlauge. Sobald Neutralität erreicht ist, dunstet man ein. In der Schale hinterbleibt stro-

phanthinsaures Natrium neben einer Spur Kochsalz als ganz hellgelbes Pulver.

b) Analog ist die Darstellung von g-strophanthinsaurem Blei. Die wässerige Lösung des g-strophanthinsauren Natriums wird mit Bleizuckerlösung im Ueberschuss versetzt. Es entsteht ein Niederschlag von g-strophanthinsaurem Blei. Dieser wird auf dem Filter gesammelt, erst mit bleiacetathaltigem, dann mit reinem Wasser gewaschen und dann trocken gesaugt. Das so gewonnene g-strophanthinsaure Blei bildet ein gelbes Pulver. Es ist in Wasser unlöslich. Um es von Blei wieder frei zu machen, ist der einfachste Weg der, dass man das in Wasser suspendierte Salz mit Schwefelwasserstoff zersetzt und die am Schwefelblei haftende freie Strophanthinsäure durch Auskochen mit Alkohol auszieht und den Alkohol abdunstet. Eine zweite Methode der Abscheidung der Säure besteht darin, dass man das Bleisalz mit Essigsäure versetzt, wobei sich das Blei wieder löst und freie g-Strophanthinsäure auf dem Filter zurückbleibt. Diese wird mit essigsaurem Wasser bleifrei gewaschen und dann getrocknet. Ein dritter Weg der Zerlegung des strophanthinsauren Bleis ist der, die Suspension des Bleisalzes in NH_3 mit Schwefelammon zu versetzen und nach Zufügen von Alkohol zu filtrieren. Auf dem Filter bleibt Schwefelblei und durch Eindunsten des Filtrats erhält man strophanthinsaures Ammonium, aus dessen wässeriger Lösung sich durch einige Tropfen verdünnte HCl die freie Strophanthinsäure ausfällen und durch Waschen chemisch rein gewinnen lässt.

c) Auch die Darstellung von g-strophanthinsaurem Kupfer verläuft in entsprechender Weise. Versetzt man die neutrale Lösung des g-strophanthinsauren Natriums mit Kupfersulfat, so entsteht eine Fällung von g-strophanthinsaurem Kupfer, das sich auf dem Filter von fremden Bestandteilen wie Zucker und Alkalisalzen leicht frei waschen lässt, aber nicht frei von Farbstoffen. Zur Zerlegung löst man das Salz in verdünntem Ammoniak und fällt mittelst Mineralsäure die freie Strophanthinsäure aus.

d) Auch mit Zinksalzen (Acetat, Sulfat etc.) sowie mit Salzen noch anderer Schwermetalle lässt sich die Strophanthinsäure quantitativ niederschlagen. Wir haben meist denen des Kupfers den Vorzug gegeben.

5. Darstellung der h-Strophanthinsäure.

Als Ausgangsmaterial dienten uns Samen von Strophanthus hispidus, die uns die Firma Gehe teils unentölt, teils entölt gratis zur Verfügung gestellt hat. Die Darstellung verlief ganz analog der für g-Strophanthussamen angegebenen. Die Samen wurden zunächst nochmals mit Aether entfettet und dann mit 96 %igem Alkohol ausgezogen. Der Verdampfungsrückstand des Alkohols wurde in schwach natronalkalischem Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure versetzt, wobei eine schwache Fällung entstand. Diese wurde nach dem Absetzen auf einem kleinen Filter gesammelt und bis zum Verschwinden des bitteren Geschmackes mit H Cl haltigem kalten Wasser gewaschen. Sie ist die h-Strophanthinsäure. Ihr Natriumsalz ist in Wasser leicht löslich. Bei ungeschickter Darstellungsweise verliert man leicht die Säure, indem sie mit dem Strophanthin in die Abwässer geht. Bei sorgfältigem Verfahren lässt sie sich aber gewinnen. Sie ähnelt in ihren Eigenschaften so sehr der aus den Gratussamen, dass die Möglichkeit der Identität mit jener nicht von der Hand zu weisen ist.

6. Darstellung der k-Strophanthinsäure.

Diese Säure wurde aus drei verschiedenen Materialen dargestellt.

Erstens diente ein Quantum entfetteter, von der Firma Gehe & Co. gütigst uns zur Verfügung gestellten Samen als Ausgangspunkt. Diese wurden mit Alkohol erschöpft. Der Verdampfungsrückstand des alkoholischen Auszugs wurde zunächst nochmals entfettet und zwar mittelst Aether. Der nicht in Aether lösliche Teil des Verdampfungsrückstandes des Alkoholauszuges wurde in Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen kohlensauren Natriums bei schwach alkalischer Reaktion klar gelöst, filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei ein geringer Niederschlag entstand, der nach dem Absetzen auf einem kleinen Filter gesammelt und mit Wasser bis zum Schwinden des bitteren Geschmackes gewaschen wurde. Es ist die k-Strophanthinsäure.

Zweitens diente als Ausgangsmaterial die offizinelle Tinktur, Tinctura Strophanthi. Verdunstet man 100 ccm und entfettet den Verdampfungsrückstand mit Aether, so lässt sich die Gesamtmenge des nun noch im Rückstand vorhandenen Strophanthins in mit Salzsäure angesäuertem Wasser lösen. Ungelöst

dagegen bleibt eine kleine Menge Substanz, die nun in Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Natriumkarbonat gelöst und daraus durch Salzsäure wieder ausgefällt wird. Dieser Niederschlag ist die k-Strophanthinsäure. Viel praktischer ist jedoch eine zweite Darstellungsart. Man setzt zu mindestens 100 ccm der offizinellen Tinktur Kupfersulfatlösung, bis nichts mehr fällt, wäscht den sich bildenden, rasch am Boden sich absetzenden blauen Niederschlag mit Wasser, zerlegt ihn auf dem Filter mit einigen Tropfen verdünnter Natronlauge und säuert das Filtrat mit Schwefelsäure an. Es bildet sich ein weisser Niederschlag, der die Gesamtmenge der Strophanthinsäure einschliesst und zur rohen quantitativen Bestimmung mit benutzt werden kann.

Drittens diente als Ausgangsmaterial ein von der Firma J. D. Riedel vor einer Reihe von Jahren geliefertes weisses Pulver mit der Aufschrift Strophanthin-Riedel. Nachträgliche Erkundigung bei der Firma über den Ursprung dieses Präparates ergab, dass es aus Rückständen dort dargestelltes k-Strophanthin war. Dieses Strophanthin hatte nun im Gegensatz zu allen andern von mir untersuchten Strophanthinen die Eigentümlichkeit, beim Ansäuern der 1 %igen wässerigen Lösung einen Niederschlag zu geben. Diesen Niederschlag erkannten wir sehr bald als k-Strophanthinsäure. Es gelang daraus sowohl das Bleisalz als das Baryumsalz darzustellen und alsdann daraus wieder die freie Säure.

7. Ausbeute an Strophanthinsäure.

In Strophanthus Kombé wurde 0,40 %, in Strophanthus hispidus 0,35 % und in Strophanthus gratus 0,25 % der völlig entölten Samen an roher Strophanthinsäure gefunden. Da die Fettmenge der Samen 34—35 % beträgt, so berechnet sich die Menge der unentfetteten Samen um den dritten Teil niedriger.

8. Spaltungsprodukte der Strophanthinsäuren.

Kocht man die drei Strophanthinsäuren mit 1 %iger Schwefel- oder Salzsäure 6 Stunden lang, so tritt unter Bildung eines sekundären Glykosides[1]) eine unvollkommene Spaltung ein. Während die drei Säuren an sich auf Fehling'sche Lösung kaum einwirken, enthalten die Filtrate der drei zerkochten Säuren eine

[1]) Vergleiche R. Kobert, Saponine, in Eulenburgs Realencyklopädie. IV. Aufl. Bd. **13**, 1913, S. 24.

Substanz, die nach Neutralisierung der vorhandenen Mineralsäure Fehling'sche Lösung energisch reduziert. Es ist also Zucker abgespalten und die Strophanthinsäuren sind daher glykosidische Säuren. Das in saurem Wasser unlösliche Spaltungsprodukt ist das schon genannte sekundäre Glykosid, welches nach der Kobert'schen Nomenklatur der Saponine auch als Anfangssapogenin[1]) bezeichnet werden kann. Es bildet bei allen drei Strophanthinsäuren eine unlösliche schwarzbraune Masse auf den drei Filtern. Diese wird mit destilliertem Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaktion gewaschen und zum grösseren Teil aus Essigätherlösung in entfärbterer Form erhalten. Sie löst sich alsdann leicht in alkalischem Wasser, sowie in nicht zu konzentriertem Alkohol, namentlich beim Erwärmen. Sie erinnert in ihrem Verhalten sehr an die Sapogenine und mag daher vorläufig den Namen Strophanthussäure-Anfangssapogenin tragen. Die Farbreaktionen wie z. B. die mit konzentrierter H_2SO_4 gibt sie ähnlich wie die Muttersubstanz.

Saure Saponine, also Saponinsäuren, sind schon mehrere bekannt, so die Quillajasäure, die Polygalasäure, die Melanthinsäure, die Caincasäure, die Guajakrindensaponinsäure, die Guajakblättersaponinsäure. Mit den letztgenannten drei Substanzen teilen die Strophanthussäuren die Unlöslichkeit in Wasser, namentlich beim Ansäuern. Die meisten der genannten Saponinsäuren geben bei vorsichtiger Hydrolyse ebenfalls Anfangssapogenine.

V. Wirkung des strophanthinsauren Natriums der 3 Drogen auf Blut.

1. Wirkung des g-strophanthinsauren Natriums auf Blut.

Das von der chemischen Fabrik in Güstrow bezogene, dort aus Mutterlaugen hergestellte Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums wurde teils direkt, teils nach mehrfacher Umreinigung an Blut geprüft. Es scheint mir richtig, auch die Versuche mit dem Rohprodukt hier — wenn auch nur kurz — wiederzugeben. Ich werde in gleicher Weise auch im folgenden Kapitel bei den Tierversuchen verfahren.

[1]) Einige dieser Anfangssapogenine kommen in den betreffenden Drogen neben bzw. statt der primären Glykoside vor.

Da aus der langen Reihe der Saponine nur etwa zwei so gut wie gar keine hämolytische Wirkung haben, so lag es nahe, nachdem der Saponincharakter des g-strophanthinsauren Natriums erkannt worden war, diese Substanz zunächst auf sein Verhalten zu einigen Blutarten zu prüfen. Ich habe dabei die in unserm Institute übliche Methode befolgt, die defibrinierten Blutarten 50fach mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen und in eine Reihe von Gläschen je 5 ccm davon einzufüllen. Dann kommen weiter in jedes Gläschen noch 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, z. T. ohne Gift, z. T. mit Gift in steigender oder fallender Dose. Die Gläschen bleiben bei Stubentemperatur höchstens 24 Stunden stehen. Umgeschüttelt wird nur nach dem Einfüllen.

Versuch I. Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums, Güstrow, dort nur einmal durch Ausfällen der alkoholischen Lösung mittels Aether gereinigt.

I. 5 ccm 2%iges Kaninchenblut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm 2%iges Kaninchenblut + 5 ccm Lösung = 5 mg strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm 2%iges Kaninchenblut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 mg strophanthinsaures Natrium.
IV. 5 ccm 2%iges Kaninchenblut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 10 mg strophanthinsaures Natrium.
V. 5 ccm 2%iges Kaninchenblut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.

Gar keine Hämolyse in 24 Stunden.

Ergebnis: Auf Kaninchenblut hat das Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums in einer Konzentration von 3, von 5 und von 10 : 10000, d. h. selbst bei 1 : 1000 gar keine hämolytische Wirkung.

Versuch II. 5 ccm 2%iges Kaninchenblut + 5 ccm der gelben Lösung des Natriumsalzes, d. h. 10 mg bis 25 mg Substanz selbst zeigen nach 24stündigem Stehen keine Spur von Wirkung, ebensowenig auf Pferdeblutkörperchen.

Versuch III. Mit Menschenblutkörperchen + 10 mg bis 25 mg Substanz schien langsam bei 25 mg etwas Hämolyse nach 24 Stunden einzutreten.

Ergebnis: Nach den vorstehenden 3 Versuchen war also die Wirksamkeit höchst zweifelhaft. Daher wurde das g-strophanthinsaure Natrium aus Güstrow von uns durch Ueberführung teils in die Bleiverbindung, teils in die Baryumverbindung umgereinigt, daraus wieder das Natriumsalz hergestellt und aus diesem eine Lösung hergestellt, die teils 17 mg, teils 8,5 mg in jedem ccm enthielt.

Versuch IV. Gereinigtes g-strophanthinsaures Natrium aus der Bleifällung; 2% Menschenblut.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 51 mg g-strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 17 mg g-strophanthinsaures Natrium.

Es erfolgt bei II und III fast momentaner Beginn der Hämolyse.

IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,3 ccm = 5,1 mg g-strophanthinsaures Natrium; keine Hämolyse.
V. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,1 ccm = 1,7 mg g-strophanthinsaures Natrium; keine Hämolyse.
VI. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,05 ccm = 0,85 mg g-strophanthinsaures Natrium; keine Hämolyse.

Am nächsten Morgen nur bei II und III totale Hämolyse, bei IV—VI partielle.

Ergebnis: Auf Menschenblut wirkt die durch Blei ausgefällte Strophanthinsäure in Form des gereinigten Natriumsalzes lösend, freilich auch diese nur noch bei 17 : 10000, d. h. bei 1 : 588.

Versuch V. Gereinigtes strophanthinsaures Natrium aus der Baryumfällung mit 2%igem Menschenblut.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm Lösung = 51 mg Substanz; totale Hämolyse.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm Lösung = 17 mg Substanz; totale Hämolyse.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,3 ccm Lösung = 5,1 mg Substanz; nur partiell, d. h., bei Konz. 5,1 : 10000 = 1 : 1961.
V. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,1 ccm Lösung = 1,7 mg Substanz. Spurweise Hämolyse nach 24 Stunden.

Bei III trat die beginnende Hämolyse ebenso schnell ein als bei II; bei III Konz. 1 : 588.

Ergebnis: Im Gegensatz zu der nur durch Alkohol-Aether gereinigten g-Strophanthinsäure, die bei 25 mg noch fast ganz wirkungslos ist, ist die durch Baryt und die durch Blei einmal umgereinigte bei 17 mg zu 10 ccm 2% Menschenblut stark hämolytisch wirksam.

Versuch VI. Strophanthinsaures Natrium Güstrow. Eine zweite dort durch Alkohol-Aether gereinigte Portion, d. h. es war auch diesmal nur das rohe Na-Salz in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt worden. Diese Substanz gibt eine goldgelbe, schwach saure Lösung, welche, durch Na_2CO_3 neutralisiert, etwas dunkler gelb wird.

Lösung 1 : 100; 1 ccm = 10 mg.

I. 5 ccm 2%iges Menschenblut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 50 mg strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 30 mg strophanthinsaures Natrium.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 10 mg strophanthinsaures Natrium.

Am nächsten Morgen keine Wirkung auf Menschenblutkörperchen.

Ergebnis: Auch in diesem Falle wirkte das aus Gratussamen gewonnene Güstrower Präparat an sich selbst bei 50 mg gar nicht.

Versuch VII. Dasselbe Präparat mit 2%igen Pferdeblutkörperchen

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 50 mg strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 30 mg strophanthinsaures Natrium.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 10 mg strophanthinsaures Natrium.

Am nächsten Morgen keine Wirkung.

Ergebnis: Wie bei Versuch VI.

Versuch VIII. Dasselbe Präparat mit 2%igem Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 50 mg strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 30 mg strophanthinsaures Natrium.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 10 mg strophanthinsaures Natrium.

Am nächsten Morgen keine Wirkung. Nun wurden diese drei Versuche wiederholt unter Zugabe von je 5 mg Lezithin, da z. B. Schlangengift erst nach Lezithinzugabe auf einzelne Blutarten einwirkt. Aber dieser Zusatz änderte nichts.

Ergebnis: Auf die Blutkörperchen von Mensch, Pferd und Kaninchen wirkt das nur durch Aether und Alkohol gereinigte g-strophanthinsaure Natrium der Güstrower Fabrik nicht, auch nicht bei Gegenwart von Lezithin-Merk. Also ist die nur durch Alkohol-Aether gereinigte g-Strophanthinsäure an sich zunächst ganz frei von hämolytischer Wirkung.

Versuch IX. Strophanthinsaures Natrium aus Güstrow; zweite dort durch Alkohol und Aether gereinigte Sendung, von uns durch Ueberführung in das Barytsalz und Wiederabspaltung daraus nochmals gereinigt.

Menschenblut 2%. Zeit: 11h 30 Min.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 62,5 mg g-strophanthinsaures Natrium. 4h: totale Hämolyse.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 37,5 mg g-strophanthinsaures Natrium. 4h: totale Hämolyse.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 12,5 mg g-strophanthinsaures Natrium.

Bei III ist die Konzentration 37,5 : 10000 = 1 : 267. Bei IV abends $4^1/_2$ h partielle Hämolyse; früh fast vollständig. Grenze also bei 12,5 : 10000 = 1 : 801.

Versuch X. Dieselbe, von uns ungereinigte Substanz. Katzenblutkörperchen 1%. Zeit: Abends 5h 35 Min.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 25 mg gereinigtes strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 12,5 mg gereinigtes strophanthinsaures Natrium.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 6,7 mg gereinigtes strophanthinsaures Natrium.
V. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als zweite Kontrolle.

Früh II und III total gelöst; IV nur spurweise. Grenze der totalen Lösung bei 12,5 : 10000 = 1 : 801.

Ergebnis von Versuch IX und X: Durch Umreinigen mittelst Baryumchlorid wird die g-Strophanthinsäure wirksam und zwar löst sie jetzt Menschenblut- und Katzenblutkörperchen noch bei 1 : 800 total auf.

Versuch XI. 2%iges Meerschweinblut + g-strophanthinsaures Natrium aus der Bleiverbindung der Säure von uns dargestellt.

1 ccm = 10 mg Na-Salz. Zeit: 11h 25 Min.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 10 mg g-strophanthinsaures Natrium.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 30 mg g-strophanthinsaures Natrium.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 50 mg g-strophanthinsaures Natrium.

1h: bei IV Hämolyse total, 3h: bei III Hämolyse total, 3h 30 Min.: bei II Hämolyse fast total; um 6h total. Grenze der Wirkung also bei 10 : 10000 = 1 : 1000.

Versuch XII. Das Präparat der zweiten Sendung aus Güstrow, von uns durch Ueberführen in die Barytverbindung und Wiederabspaltung daraus gereinigt.

2% Meerschweinblut; 1 ccm Lösung = 10 mg Na-Salz. Zeit: 11h 30 Min.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 10 mg Na-Salz.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 30 mg Na-Salz.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 50 mg Na-Salz.

1^h: bei IV Hämolyse, 3^h: bei III totale Hämolyse. Bei II auch früh, nur partiell.

Ergebnis von Versuch XI und XII: Beide Präparate des g-strophanthinsauren Natriums wirken bei 30 mg : 10 ccm noch total lösend, d. h. bei 3 : 1000 = 1 : 333, während das aus der Bleiverbindung auch noch bei 1 : 1000 total lösend auf Meerschweinblut wirkt. Bei der Reinigung durch Baryt geht nämlich leider etwas Substanz verloren.

Gesamtergebnis: Die im vorstehenden kurz wiedergegebenen Versuche zeigen, dass das Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums eine Substanz beigemischt oder locker gebunden enthält, welche auch durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Aether nicht abgetrennt wird, und die die Wirkung des Präparates auf Blut gleich Null macht. Da Samen reich an Lipoiden sind, und da Cholesterin sich sehr leicht mit Saponinen „verankert", ist vom chemischen Standpunkte aus die Annahme möglich, dass die die hämolytischen Funktionen unserer Substanz lähmende Beimengung Cholesterin ist. Wie Ransom gefunden hat, und wie in unserem Institute viele Male bestätigt worden ist, hebt Cholesterin die hämolytische Wirkung aller Saponine total auf. So wird die Unwirksamkeit des Güstrower Präparates unter Annahme der Hypothese verständlich, dass die Strophanthinsäure sich in den Samen als lockeres Cholesterid findet. Bei Ueberführung in die Blei- oder in die Baryumverbindung wird vermutlich das Cholesterin z. T. abgespalten und dadurch erlangt das g-strophanthinsaure Natrium hämolytische Kraft. Gross ist diese zunächst aber noch nicht; sie liegt für Menschenblut-, Meerschweinchenblut- und Katzenblutkörperchen zwischen 1 : 333 und 1 : 1000; für Menschenblut speziell zwischen 1 : 588 und 1 : 801. Immerhin ist sie erheblicher als beim guajaksaponinsauren Natrium. Wie die Publikation von Sieburg zeigen wird, ist die hämo-

lytische Wirkung der ganz reinen Strophanthinsäure aber noch viel stärker.

2. Wirkung des k-strophanthinsauren Natriums auf Blut.

Obwohl ich über diese Substanz weit mehr Versuche gemacht habe als über die aus g-Samen, will ich mich doch kurz fassen und nur sagen, dass ihre hämolytische Wirkung unzweifelhaft stärker ist als die der g-Samen. Ich erhielt für Meerschweinchenblut-, Menschenblut- und für Pferdeblutkörperchen durchweg Zahlen, die zwischen 1 : 2500 und 1 : 3333 liegen.

3. Wirkung des h-strophanthinsauren Natriums auf Blut.

Mit dem strophanthinsauren Natrium aus h-Samen habe ich nur wenige Versuche angestellt und zwar an Menschenblut-, Katzenblutkörperchen und Taubenblut. Für alle drei Blutarten erhielt ich Werte, die noch etwas grösser sind als bei der aus k-Samen gewonnenen Substanz. Ich fand 1 : 3300 bis 1 : 5000. Gerade dieser starken Wirkung wegen schien mir das h-strophanthinsaure Natrium besonders geeignet zu einem Versuche der Entgiftung durch Bromwasser. Nach Professor Kobert wirkt Bromwasser, tropfenweis zu Lösungen von Saponinen zugesetzt, auf alle Saponine entgiftend. Ein Versuch mit dem Natriumsalz der h-Strophanthinsäure ergab, dass nach Zusatz von Bromwasser in Ueberschuss und nachträglicher Neutralisierung unser Natriumsalz seine starken hämolytischen Eigenschaften völlig eingebüsst hatte. Damit ist noch auf eine ganz andere Weise dargetan, dass die Strophanthinsäure wirklich zur Gruppe der Saponine gehört.

Fasse ich das über die 3 Strophanthinsäuren durch Versuche an Blut Dargetane zusammen, so komme ich zu dem Schluss, dass die Identität der drei Säuren zunächst noch zweifelhaft ist. Zwar wirken sie alle drei in dem von mir benutzten nicht ganz reinen Zustand hämolytisch, aber die Identität der Wirkung ist bei der aus Hispidussamen sehr stark, bei der aus Gratussamen ganz

gering, und die Säure aus Kombésamen steht dazwischen. Natürlich bedarf es, um die Nichtidentität auf physiologischem Wege sicher darzutun, erst der Reindarstellung der drei Säuren und eingehender vergleichender Versuche mit diesen. Immerhin zwingen meine Versuche zum mindesten zu Vorsicht und verhindern, leichtfertiger Weise von einer Identität dieser drei Substanzen schon jetzt reden zu wollen.

VI. Wirkung des g-strophanthinsauren Natriums auf Tiere.

Das von der Chemischen Fabrik Güstrow gelieferte Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums war zunächst noch nicht ganz strophanthinfrei, wurde es aber nach mehrfacher von uns vorgenommener Umreinigung. Ich lasse zunächst einige Froschversuche mit dem Rohprodukt folgen.

Versuch I. Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums, in der Fabrik durch Alkohol und Aether gewonnen.

0,5 g in 50 ccm physiologische Kochsalzlösung gelöst und

I. einer Temporaria 1 ccm subkutan = 10 mg strophanthinsaures Natrium
II. „ „ 2 ccm „ = 20 mg „ „

I. Die weibliche, sehr grosse Temporaria bekam nach $^1/_2$ Stunde Streckkrämpfe der Hinterbeine, blieb auf dem Rücken liegen, nach $^1/_4$ Stunde tot.

II. Die männliche Temporaria nach zwei Stunden tot.

Ergebnis: Auf Frösche wirkt das durch Alkohol und Aether gereinigte strophanthinsaure Natrium bei Mengen von 10 mg und wohl noch bei geringerer Dosis tödlich. Herz nicht in Systole stehen geblieben; erst beim Oeffnen des Herzbeutels trat Blasswerden und systolische Zusammenziehung des Herzmuskels ein.

Versuch III. ♂, mittelgrosse Temporaria, wird aufgespannt, Herz freigelegt.

Zeit.	Puls.	
10h 27 Min.	46 pro Min.	
29 „	46 „ „	
31 „	46 „ „	
32 „		10 mg reine Strophanthinsäure als Na-Salz (Aetherfällung) in den linken Oberschenkel.
35 „	44 „ „	
40 „	43 „ „	
45 „	42 „ „	Es scheint, als ob der Ventrikel in seiner linken Hälfte verharren will, auch während der Diastole.
50 „	44 „ „	Noch ebenso.
55 „	44 „ „	Jetzt ist die Spitze in der Tat während der Diastole fast systolisch und der rechte Rand der Kammer bisweilen.

Zeit.	
11h 05 Min.	Der Herzschlag wieder normaler.
20 „	Eine Art Peristaltik, bei der wurmförmige Kontraktionen über den Ventrikel laufen.
23 „	Peristaltik, Puls nicht zählbar, unregelmässig, vermindert.
28 „	Echte Peristaltik.
35 „	Ebenso.
45 „	Systolischer Stillstand der Kammer. Tier losgebunden hüpft umher, setzt sich in Hockstellung.
12h 20 „	Noch reagiert das Tier auf Reize mit Zuckungen.
23 „	Gelähmt.

Bei weiterem Reinigen verloren sich diese Wirkungen aber völlig, woraus ersichtlich ist, dass sie nur durch noch anhaftende kleine Reste von Strophanthin bedingt waren.

I. Mittelgrosser Frosch, Temporaria mit freigelegtem Herzen, erhält 1 ccm = 10 mg g-strophanthinsaures Natrium injiziert. Dieses Präparat wurde dadurch gereinigt, dass das rohe strophanthinsaure Natrium der Fabrik in heissem Alkohol gelöst und durch Aetherzusatz ausgefällt wurde. Diese Substanz wurde dann in destilliertem Wasser gelöst, mit Essigsäure ausgefällt und wieder gelöst, diesmal in physiologischer Kochsalzlösung + einigen Tropfen Na_2CO_3.

Zeit.	Puls.	
10h 07 Min.	60	
10 „	60	1 ccm injiziert.
13 „	58	
28 „	52	
36 „	52	
40 „	56	
48 „	56	
11h 05 „	56	
25 „	55	
48 „	56	
12h 00 „	50	

Das Tier bleibt gesund.

II. Ein mittelgrosser Frosch, Temporaria mit freigelegtem Herzen, erhält 1 ccm = 10 mg g-strophanthinsaures Natrium, das aus der Bleiverbindung der Säure dargestellt ist, injiziert.

Zeit.	Puls.	
10h 30 Min.	58	
31 „	58	1 ccm injiziert.
35 „	55	
40 „	52	
46 „	55	
11h 04 „	54	
24 „	54	
47 „	55	
12h 00 „	52	

Bis $3^1/_2$h keine Wirkung, früh noch normal.

Ergebnis: Die durch Essigsäurefällung aus dem mittelst Aetheralkohol vorgereinigten g-strophanthinsauren Natrium abgeschiedene und sorgfältig gewaschene Strophanthinsäure wirkt nach Neutralisation auf den intakten Frosch nicht mehr. Weiter hat das mehrmals umgereinigte g-strophanthinsaure Natrium auch keine Spur von Herzwirkung mehr auf mittelgrosse Temporarien mit freigelegtem Herzen. Dies entspricht der unten folgenden Wirkung auf Warmblüter.

Ich lasse jetzt 2 Versuche an Fischen folgen, einen mit dem Rohprodukt der Fabrik und einen mit der mehrfach umgereinigten Substanz. Fische sind für Saponinsubstanzen bekanntlich enorm empfindlich; einzelne Saponine töten, wie Kobert gezeigt hat, diese Tiere noch, auch wenn die Konzentration des Giftes im Wasser nur 1 : 300000 beträgt.

Rohprodukt von g-strophanthinsaurem Natrium, Güstrow, dort durch Alkohol und Aether abgeschieden.

9^h 30 Min. wurde ein kleiner Leuciscus rutilus (Weissfisch) in einen Napf mit 3 l Wasser eingesetzt und 10 ccm einer 1 %igen Lösung aus der Baryumverbindung umgereinigten g-strophanthinsauren Natriums zugegeben; also 100 mg in 3000 = 1 : 30000.

Daneben in ebensoviel Wasser ohne Gift ein Kontrollfisch. Abends 6^h, d. h. nach $8^1/_2$ Stunden, begann bei dem ersten Fisch die Wirkung des Giftes, und am nächsten Morgen war er tot, während ein Kontrollfisch noch normal war.

Ich musste zweifelhaft sein, ob hier eine Strophanthin- oder Saponinwirkung vorliegt. Zu diesem Zweck wurde das Präparat noch mehrmals umgereinigt. Alsdann erwies es sich, wie der folgende Versuch zeigt, ebenso unwirksam wie auf Frösche und auf warmblütige Tiere (Katze und Kaninchen), so auch unwirksam für Fische.

200 mg dieser Substanz, zu 3 l Wasser gesetzt, vermochten einen Leuciscus rutilus von 18—20 cm Länge binnen 24 Stunden nicht krank zu machen; vielleicht war er eher etwas erregter als unter normalen Umständen. Die Konzentration von 1 : 15000 ist also für Fische ungiftig.

Wenden wir uns nun zu Versuchen an Warmblütern.

Grosse Katze von 2600 g. Rechte Carotis mit Manometer verbunden; in die linke Jugularis communis wird injiziert. Die zur Injektion benutzten 2 Lösungen sind 2 auf verschiedene Weise gereinigte, 1 %ig gelöste (in NaCl) Präparate von g-strophanthinsaurem Natrium. Das eine war durch Alkohol-Aether und das andere durch Bleifällung gereinigt.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	
12^h 05 Min.	um 85	51 · 4; 52 · 4	Kurve I.
08 „	um 85	52 · 4	

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	
12h 09 Min.	85 (also unverändert)	49 · 4	Kurve II. Injektion I = 2 ccm = 20 mg strophanthinsaures Natrium.
12 „	85—90	53 · 4	Kurve III. Injektion II = 2 ccm = 20 mg strophanthinsaures Natrium. Gar keine Aenderung, am Herzen fühlt sich der Puls schön kräftig an.
15 „	90—100		
16 „	85—98		
17 „	90—95	51 · 4	
22 „		51 · 4	Ganz unverändert.
26 „	85		Verstopfung der Kanüle. Neue Kommunikation mit der Arterie, Kurve IV.
27 „	85	43 · 4; 38 · 4	Injektion III von 3 ccm = 30 mg strophanthinsaures Natrium.
30 „	80—88		Kurve V.
32 „	um 80	39 · 4	Puls schön kräftig, etwas langsamer.
34 „	80 - 85	41 · 4	
35 „			Injektion IV. 5 ccm = 50 mg; Kurve VI beginnt.
36 „	65—75	29 · 4	Das Tier bewegt sich lebhaft.
39 „	60	38 · 4	Kurve VII.
43 „	ca. 30	36 · 4	
44 „	30		
45 „	40—45	43 · 4	Kurve VIII. Puls fühlt sich am Herzen sehr schön kräftig an.
48 „	35—45	43 · 4	
51 „	25—35	44 · 4	Kräftig.
53 „	20—25	43 · 4	
56 „	20—25	41 · 4	
59 „	ca. 25	41 · 4	

Tier im grossen und ganzen unverändert, atmet regelmässig und kräftig, auch der Puls ist regelmässig und kräftig. Nur der Blutdruck ist andauernd erniedrigt. Das Tier wird durch Entbluten getötet.

Der Versuch ergibt, dass das mir zur Verfügung stehende g-strophanthinsaure Natrium selbst in einer Dose von 120 mg binnen $1^1/_2$ Stunde direkt ins Blut gespritzt im Gegensatz zum Strophanthin

1. weder den Blutdruck erhöht, noch
2. den Herzvagus erst reizt und dann lähmt, noch
3. das Herz lähmt.

Es ist also ein für Warmblüter, was akute Wirkung anlangt, abgesehen von Blutdruckerniedrigung, ziemlich ungiftiges Saponin, selbst wenn die Applikation intravenös in grossen Dosen erfolgt.

Ein Kaninchen von 1900 g erhielt von dem zweimal umgereinigten g-strophanthinsauren Natrium 250 mg subkutan und blieb ganz gesund.

Ein Kaninchen von 1600 g erhielt 170 mg des nach der Alkohol-Aether-Methode gereinigten g-strophanthinsauren Natriums subkutan, ohne irgendwie zu erkranken.

Fassen wir das Ergebnis aller Tierversuche zusammen, so lautet es folgendermassen:

Das mehrfach umgereinigte g-strophanthinsaure Natrium gehört wie das in unserem Institute früher von Walther Frieboes[1]) dargestellte guajakrindensaponinsaure Natrium zu den in mässigen Dosen relativ ungiftigen Saponinen. Diese Ungiftigkeit konnte für Fische, Frösche, Kaninchen und für die Katze nachgewiesen werden. Weder am Herzen, noch am Blutdruck waren selbst bei direkter Einspritzung ins Blut irgendwelche Aenderungen wahrnehmbar. Wie bei der Guajakrindensaponinsäure, so dürfte auch bei der g-Strophanthinsäure nach Einspritzung oder nach Eingeben grosser Dosen sich ein Teil unverändert im Harn wiederfinden. Trotz dieser Ungiftigkeit ist es nicht undenkbar, dass bei Eingeben der Strophanthustinkturen die Anwesenheit der Strophanthinsäure die Wirkung wesentlich modifiziert. So würde es z. B. verständlich werden, dass Catillon seit Jahren einen strophanthinsäurehaltigen, extraktförmigen Auszug der Hispidussamen als starkes Diuretikum, das Hispidusstrophanthin aber nur als Herzmittel empfiehlt mit dem ausdrücklichen Zusatz, dass die stark diuretische Wirkung ihm nicht zukomme. Hier müssen eben jetzt klinische kritische Versuche mit Gemischen von Strophanthinen mit Strophanthinsäure einsetzen. Dass die Saponine der Guajakrinde diuretisch wirken, kann nach noch nicht veröffentlichten Versuchen unseres Institutes nicht mehr zweifelhaft sein.

[1]) Frieboes, Beiträge zur Kenntnis der Guajakpräparate. Gekrönte Preisschrift. Rostock 1903. Mit 10 Abbildungen.

Zum Schluss möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass das Rohprodukt des g-strophanthinsauren Natriums sich auf Blut unwirksam, auf Tiere aber wirksam erwies. Nach mehrmaliger Umreinigung trat Wirksamkeit für Blut ein, während die für ganze Tiere verloren ging. Ich bin wohl in der Lage, das Unwirksamwerden für Tiere durch Wegreinigen von Strophanthinresten zu erklären, aber das Unwirksamsein des Rohproduktes kann ich nur vermutungsweise durch noch anhaftendes Cholesterin erklären, da dieses bekanntlich die Saponinwirkungen aufs Blut aufhebt.

VII. Wirkung des Sapogenins aus g-strophanthinsaurem Natrium auf Blut.

Durch Willibald Laube[1]) ist in unserem Institute nachgewiesen worden, dass alle Sapogenine, welche überhaupt zu haben waren, hämolytisch wirken. Brandl hatte dies zuerst für das Sapogenin der Kornradensaponine angegeben. Laube zeigt dann weiter, dass einige Sapogenine bei stärkerer Konzentration nicht hämolytisch, sondern ausflockend wirken. Wenn das g-strophanthinsaure Natrium ein echtes Saponin ist, so liess sich nach Laube's Arbeit erwarten, dass es bei hydrolytischer Spaltung ein hämolytisch wirksames Sapogenin geben werde. Das zu den nachstehenden Versuchen notwendige Anfangssapogenin wurde aus g-Strophanthinsäure durch 6stündiges Zerkochen dargestellt, und zwar wurden 20 ccm 1 %ige Lösung des Natrium strophanthinicum Güstrow mit 2 ccm verdünnte H_2SO_4 zerkocht. Vor dem Zerkochen gab Fehling nur Spuren von Reduktion, nach der Zerkochung aber sehr reichlich. Das sehr voluminöse Gerinnsel des Sapogenins wurde auf dem Filter mit Aqua destillata gewaschen und dann in 20 ccm Kochsalz und 3 Tropfen NaOH gelöst, wobei es gerade neutral wurde. 1 ccm enthält also das Anfangssapogenin aus 10 mg g-strophanthinsaurem Natrium.

Versuch I. Benutzt werden gleichzeitig Kaninchenblut 2% und Menschenblut 2%. Bei beiden werden folgende Proben angesetzt:

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend das Sapogenin aus 30 mg Strophanthinsäure.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend das Sapogenin aus 10 mg Strophanthinsäure.

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Wirkung einiger Sapogenine und der zugehörigen Saponine auf das Blut. Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. Bd. X, 1911.

IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend das Sapogenin aus 3 mg Strophanthinsäure.

V. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend das Sapogenin aus 1 mg Strophanthinsäure.

VI. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend das Sapogenin aus 0,5 mg Strophanthinsäure.

Bei II, III und IV schon nach 15 Min. totale Hämolyse. Früh auch bei V bei beiden Blutarten total und bei VI bei Menschenblut total.

Ergebnis: Grenze der totalen Hämolyse für Kaninchenblut bei 1 : 10000, für Menschenblut aber bei 0,5 : 10000 = 1 : 20000 berechnet auf das Ausgangssaponin, was auf Sapogenin umgerechnet mindestens 1 : 30000 ausmacht. Die hämolytische Kraft des Sapogenins der rohen Strophanthinsäure ist stärker als die der Muttersubstanz. Bei beiden Blutarten schien bei diesen Versuchen die grösste Dose, d. h. 30 mg Sapogenin (berechnet auf Strophanthinsäure) etwas agglutinierend nebenbei gewirkt zu haben. Dies ist aber irrig. Es werden nämlich zur weiteren Prüfung dieser Frage 2 Proben von Kaninchenblutkörperchen und Menschenblutkörperchen āā mit dem Sapogenin, 50 mg entsprechend, aufgestellt. Es erfolgt aber in beiden totale Hämolyse, wenn auch nicht sofort, aber doch nach 3 Stunden. Von Agglutination oder Ausflockung ist nichts wahrnehmbar.

Versuch II. Pferdeblutkörperchen, 2%ig.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.

II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm Sapogenin = 30 mg.

III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm Sapogenin = 10 mg.

Am nächsten Morgen totale Hämolyse in beiden Gläschen.

Ergebnis: Noch bei 1 : 10000 berechnet auf Saponin erfolgt bei Mischung von Pferdeblutkörperchen mit dem Sapogeninnatrium der Strophanthinsäure völlige Hämolyse. Dies ist aber noch nicht die unterste Grenze. Siehe Versuch III.

Versuch III. Aus g-strophanthinsaurem Natrium durch Zerkochen erhaltenes Sapogenin-Natrium. Neue Darstellung. 1 ccm = 0,1 mg Sapogenin. Zeit: 11^h 10 Min. Menschenblutkörperchen, 2%ig.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.

II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 0,5 mg Sapogenin.

III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 0,3 mg Sapogenin.

IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 0,1 mg Sapogenin.

Nach 35 Minuten in II totale Hämolyse, am nächsten Morgen auch noch III.

Ergebnis: Eine Menge von 0,3 mg Sapogenin bewirkt bei Menschenblutkörperchen noch Hämolyse = 1 : 33333.

Versuch IV. Dasselbe Präparat; Pferdeblutkörperchen, 2%ig.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 0,5 mg Sapogenin.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 0,3 mg Sapogenin.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 0,1 mg Sapogenin.

Am nächsten Morgen auch bei III totale Hämolyse der Pferdeblutkörperchen.

Ergebnis: Noch bei 0,3 : 10000 = 1 : 33333 totale Hämolyse der Pferdeblutkörperchen.

Versuch V. Dasselbe Präparat; Kaninchenblutkörperchen, 2%ig.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 5 ccm = 0,5 mg Sapogenin.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 0,3 mg Sapogenin.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 0,1 mg Sapogenin.

Am nächsten Morgen in III fast totale Hämolyse.

Ergebnis: Auf die Blutkörperchen von Mensch, Pferd und Kaninchen wirkt das aus g-strophanthinsaurem Natrium durch Zerkochen erhaltene Sapogenin noch bei einer Verdünnung von 0,3 : 10000 = 1 : 33333 stark hämolytisch; bei Kaninchenblutkörperchen war allerdings die Hämolyse keine ganz völlige.

Versuch VI. Sapogenin aus g-Strophanthinsäure durch 6stündiges Zerkochen mit H_2SO_4 erhalten. Zeit: 5h. Katzenblutkörperchen, 1%ig, frisch.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 2 mg, also 1 : 5000. Nach 15 Minuten total gelöst.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 mg, also 1 : 10000. Nach 15 Minuten total gelöst.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,5 mg, also 1 : 20000. Früh total gelöst.
V. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,2 mg, also 1 : 50000. Früh noch intakt.
VI. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 0,1 mg, also 1 : 100000. Früh noch intakt.
VII. Zweite Kontrolle.

Ergebnis: Das Sapogenin der Strophanthinsäure, berechnet auf die ungespaltene Säure, löst noch bei 1 : 20000 Katzenblutkörperchen total. Auf Sapogenin berechnet, dürfte es 1 : 30000 ausmachen. Dies stimmt genau zu den Versuchen mit Menschenblut.

Versuch VII. Dasselbe Sapogenin, berechnet auf unzerkochtes strophanthinsaures Natron, wurde am 10. XI. geprüft an 2%igem Hammelblut. Es wirkte in Mengen von 20 mg Sapogenin auf 10 ccm nur partiell hämolytisch; erst bei 50 mg Sapogenin erfolgt totale Lösung und auch hier erst nach 6 Stunden.

Ergebnis: Das g-Strophanthinsäuresapogenin wirkt, auf das Natronsalz der Strophanthinsäure berechnet, auf Katzenblutkörperchen gerade 50mal stärker als auf Hammelblut. Dies ist nicht auffällig; denn Hammelblut eignet sich zu hämolytischen Versuchen überhaupt sehr schlecht, da es sehr widerstandsfähig ist.

Versuch VIII. 2% Meerschweinblut + Sapogenin aus g-Strophanthinsäure. 1 ccm = 4 mg. Zeit: 15. XI. 11^h 50 Min.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 12 mg Sapogenin. 3^h total.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 2 ccm = 8 mg Sapogenin. 3^h total.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 4 mg Sapogenin. 5^h total.

3^h: bei II und III die Hämolyse bereits total, bei IV schon weit fortgeschritten. 5^h total.

Ergebnis: Auf Meerschweinchenblut wirkt das Sapogenin der g-Strophanthinsäure noch bei 4 : 10000, d. h. bei 1 : 2500 total hämolytisch. Ob noch bei kleineren Dosen zeigt Versuch IX.

Versuch IX. Zeit: 5^h 20 Min. 2%iges Meerschweinblut + Sapogenin aus g-Strophanthinsäure. 1 ccm = 1 mg.

I. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.
II. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 3 ccm = 3 mg Sapogenin. Früh total hämolytisch.
III. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 2 ccm = 2 mg Sapogenin. Nichts.
IV. 5 ccm Blut + 5 ccm physiologische Kochsalzlösung, enthaltend 1 ccm = 1 mg Sapogenin. Nichts.

Früh bei 3 mg noch totale Hämolyse.

Ergebnis: Grenze der totalen Hämolyse für Meerschweinchenblut also bei 3 mg : 10 g = 3 : 10000 = 1 : 3333, bezogen auf das g-Strophanthin, dessen Sapogenin verwendet worden war.

Gesamtergebnis: Das Anfangssapogenin der g-Strophanthinsäure wirkt in der Tat hämolytisch und bestätigt dadurch die Ansicht, dass die Strophanthinsäure eine echte Saponinsubstanz ist. Auffallenderweise ist die hämolytische Kraft des Sapogenins der Strophanthinsäure viel stärker als die der von mir benutzten Muttersubstanz. Dies musste den Verdacht erwecken, dass meine g-Strophanthinsäure trotz der Reinigung noch immer nicht frei sei von wirkungsstörender Beimengung. Wie richtig dieser Verdacht war, wird die Arbeit des Herrn Sieburg dartun.

VIII. Ueber Spaltung des g-Strophanthins und die Wirkung des dabei erhaltenen Spaltungsproduktes.

1. Einige orientierende Angaben über die Strophanthidine.
2. Eigene Versuche über die Spaltung des g-Strophanthins mittelst Mineralsäure.
3. Eigene Versuche über die fermentative Spaltung des g-Strophanthins.

1. Einige orientierende Angaben über die Strophanthidine.

Fraser, der Entdecker des Strophanthins, hat auch als erster daraus durch Hydrolyse ein Strophanthidin dargestellt. Catillon erhielt aus dem g-Strophanthin des Strophanthus glaber vom Gaboon, das sich als identisch mit dem später von Arnaud eingehend studierten Ouabain des Ouabaiaholzes erwies, durch Hydrolyse mittelst Säuren kein kristallisiertes Strophanthidin, sondern nur ein rotes Harz; konzentrierte Schwefelsäure färbte diese Substanz nicht grün, sondern rot.

Auch Kohn und Kulisch stellten im Jahre 1898 ein kristallinisches Strophanthin her, welches sie mit dem Arnaud'schen Präparate für identisch hielten. Es bestehen aber zwischen beiden Präparaten doch gewisse Unterschiede. Kohn und Kulisch erhielten bei Spaltung mit Salzsäure ein kristallinisches Strophanthidin. Es unterscheidet sich im Schmelzpunkte, der elementaren Zusammensetzung und durch Vorhandensein einer Methoxylgruppe von dem Fraser'schen Strophanthidin.

A. Heffter und Fritz Sachs erhielten aus Togo einwandfreie Hispidusfrüchte, aus denen sie ein amorphes Strophanthin

darstellten; mit konzentrierter Schwefelsäure betupft, färbt es sich intensiv grün.

Eine andere Probe, die zu gleicher Zeit auch für Strophanthidin charakteristisch ist, ist die Liebermann'sche Cholesterinprobe. Man löst eine kleine Messerspitze Cholesterin in ca. 2 ccm Essigsäureanhydrid, hierzu lässt man einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure unter Schütteln zufliessen. Es tritt vorübergehend Rotfärbung ein, der eventuell nach schwachem Erhitzen eine schöne Grünfärbung folgt. 3,4840 vol.-%ige Lösung in destilliertem Wasser dreht 13,9° nach rechts. Der Schmelzpunkt ist unscharf. Zwischen 100—105° erhitzt, verliert das h-Strophanthin 4,29 % Wasser. C = 57,27 %, H = 8,19 %, CH_3O = 4,36 %.

3—5 g h-Strophanthin wurde mit der 5fachen Menge 0,5 %iger Salzsäure im Wasserbade allmählich erwärmt, bei 75° begann die Lösung sich zu trüben. Nach wiederholtem Umschütteln schied sich das Strophanthidin kristallinisch ab. Die Ausbeute betrug nach dem Trocknen etwa 38—39 % der angewandten Menge Strophanthin. Das Kohlehydrat liess sich nicht in kristallinischer Form erhalten. Das h-Strophanthidin war ein rein weisses Pulver, zeigte unter dem Mikroskop Kristalle, teils von Prismen-, teils von Wetzsteinform. Durch wiederholtes Umkristallisieren, durch Lösen in absolutem Alkohol, Kochen mit Knochenkohle und nachträglichem Zusatz von heissem Wasser erhielt man grössere Kristalle, rhomboedrische Tafeln und zu Rosetten angeordnete Prismen; durch Zusatz von kaltem Wasser erhielt man kleinere Kristalle. Das erhaltene h-Strophanthidin färbte sich mit Schwefelsäure burgunderrot, bei Anstellung der Cholesterinprobe gab es die gleichen Farbentöne wie das g-Strophanthin. Fehling'sche Lösung wurde ganz schwach reduziert. Bei 169—173° wurde die Substanz pastös, schmolz bei 178—180° und schäumte unmittelbar danach auf. Die spezifische Drehung betrug + 41°. Das Strophanthidin war methoxylfrei. C = 66,67 %, H = 7,93 %.

Die Eigenschaften des von A. Heffter und Fritz Sachs gewonnenen h-Strophanthidins stimmen mit dem aus Böhringer'schem Kombé-Strophanthin gewonnenen k-Strophanthidin so gut überein, dass man beide für identisch halten kann. Schon Fraser bemerkt, dass er bei höherer Konzentration der Säure das Strophanthidin nur in amorphem Zustande erhielt; daher kann es kommen, dass Karsten aus dem Thoms'schen

h-Strophanthin ein amorphes h-Strophanthidin erhielt. Jedenfalls ist aber das h-Strophanthidin von Heffter-Sachs dem von Fraser-Feist chemisch ausserordentlich nahe verwandt.

Heffter und Sachs verarbeiteten ferner von Caesar und Loretz, Halle, bezogenen Samen von Strophanthus Kombé. Bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren schied sich ein k-Strophanthidin bei ca. 70° aus, und zwar 46,5 %. Das k-Strophanthidin stimmte mit dem vorher gewonnenen h-Strophanthidin vollkommen überein. C = 66,84 %, H = 8,20 %.

Das aus dem von Heffter und Sachs zuerst dargestellten kristallisierten k-Strophanthin gewonnene k-Strophanthidin war identisch mit dem durch Spaltung sowohl des h- wie des amorphen k-Strophanthins gewonnenen. Heffter und Sachs bereiteten eine Lösung von Strophanthin in Wasser im Verhältnis 1,6 : 100. Dazu wurde soviel HCl gesetzt, dass der Gesamtgehalt 0,5 % betrug. Nun wurde allmählich erhitzt. Bei 73° schied sich das Strophanthidin ab und zwar in einer Menge von 56—58 % der Ausgangssubstanz.

2. Eigene Versuche über die Spaltung des g-Strophanthins mittelst Mineralsäure.

Die nachstehenden kurzen Angaben sollen dartun, dass es ausserordentlich schwer ist, das g-Strophanthin auf dem Wege des Zerkochens mit verdünnter Schwefelsäure ganz unwirksam zu machen.

20 g reines kristallisiertes g-Strophanthin wurde auf unseren Wunsch hin in der Chemischen Fabrik Güstrow gemäss den Angaben von Thoms mit 240 ccm Wasser und 6 g Schwefelsäure auf dem Wasserbade 40 Stunden lang erhitzt. Am Ende dieser Zeit hatten sich 10 g Strophanthidin unlöslich abgeschieden. Die Mutterlauge, von der man doch von vornherein hätte annehmen sollen, dass sie kein unzersetztes Strophanthin mehr enthielt, wurde von mir ebenso wie das g-Strophanthidin physiologisch geprüft. Ferner habe ich mir selbst zur Kontrolle g-Strophanthidin aus Kristallen des g-Strophanthins durch Zerkochen teils mit verdünnter Schwefelsäure, teils mit verdünnter Salzsäure dargestellt und dieses ebenfalls geprüft. Alle Prüfungen bezogen sich sowohl auf hämolytische Wirkung für mehrere Blutarten, als auf die Wirkung auf das freigelegte Froschherz. Wo es nötig war, wurde

auch die Wirkung auf Kaninchen mit herangezogen. Das Ergebnis lässt sich kurz in folgenden Sätzen wiedergeben:

1. Sowohl das von mir selbst dargestellte als das in Güstrow dargestellte g-Strophanthidin erwies sich, falls es genügend mit heissem Wasser gewaschen worden war, als ungiftig. Die spezifische Wirkung aufs Herz geht also bei der Hydrolyse verloren. Ein zum Vergleich von mir gespaltenes k-Strophanthin von Böhringer lieferte ebenfalls ein unwirksames Strophanthidin. Ich darf daher wohl ganz allgemein mich dahin aussprechen, dass die Strophanthine unwirksame Aglykone liefern. Dies ist ein wichtiger Unterschied von den Saponinen, die bei hydrolytischer Spaltung Anfangssapogenine liefern, welchen die Wirkungen der Mutterglykoside noch innewohnen. Ob die Endsapogenine wirkungslos sind, ist noch nicht entschieden.
2. Von der nach 40stündiger Zerkochung erhaltenen Mutterlauge der g-Strophanthinspaltung wurde eine kleine Probe neutralisiert und am Frosch geprüft. Schon in 2 ccm liess sich eine genügende Menge unzersetzten Strophanthins nachweisen, um binnen 30 Minuten systolischen Herzstillstand am Frosch hervorzurufen. Nochmaliges Kochen des nicht neutralisierten Teiles der Mutterlauge für 2mal 12 Stunden war ebenfalls nicht imstande, die letzten Reste des g-Strophanthins zu zersetzen. Damit glaube ich bewiesen zu haben, dass die quantitative Zerlegung des g-Strophanthins auf dem Wege des Zerkochens mit verdünnter Schwefelsäure ausserordentlich schwierig ist. Anders ausgedrückt heisst dies: Das g-Strophanthin ist eine Substanz, welche der völligen hydrolytischen Spaltung sehr energisch widersteht, während eine partielle sehr leicht eintritt.

3. Eigene Versuche über die fermentative Spaltung des g-Strophanthins.

Nach dem eben angeführten Ergebnis der Spaltung durch Zerkochung mit verdünnter Schwefelsäure musste es für mich von

grösstem Interesse sein, vergleichsweise enzymatische Spaltungen des g-Strophanthins vorzunehmen. Auf diesem Gebiete liegt bisher nur eine einzige Arbeit vor. Auf diese muss ich aber ihrer Wichtigkeit wegen genau eingehen. Sie stammt von Holste[1]).

Von spaltenden Enzymen wurden Diastase, Pankreatin, Papaïn, Trypin, frischer Speichel, künstlicher Magensaft und Auszug aus Dünndarmschleimhaut verwendet. Mit diesen Enzymen versuchte Holste verschiedene Stoffe der Digitalingruppe zu spalten. Am wirksamsten erwies sich neben Magensaft das Pankreatin, das deshalb von Holste auch bei den Versuchen mit mehreren Strophanthinen verwandt wurde.

Zu 50 ccm Nährflüssigkeit, enthaltend 0,1 mg Strophanthin, wurde 0,01 g Pankreatin + 1 gtt Na-carb.-Lösung zugesetzt. Es trat dann am Froschherzen bei g-Strophanthin-Thoms in Ampullen nach $^1/_2$- und 1stündigem Stehenlassen kein Stillstand ein, ebenso nicht beim Zusetzen von 0,6 ccm Magensaft.

Die Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes wurde bei g-Strophanthin-Thoms-krist. bei $4^3/_4$minutlicher Digestion im Thermostaten vermehrt von 25 auf 60 Minuten. Beim Strophanthin-Böhringer blieb dagegen die Zeit bis zum Ventrikelstillstand ungefähr die gleiche, wenn 0,01 g Pankreatin + 1 gtt Na-carb.-Lösung zu 0,1 mg Strophanthin-Böhringer in 50 ccm Nährflüssigkeit zugesetzt wurden und die Zeit der Digestion im Thermostaten selbst auf $3^1/_2$ Stunden ausgedehnt wurde.

Holste kommt daher zu folgendem Ergebnis: „Am widerstandsfähigsten gegen verdauende Fermente hat sich Strophanthin-Böhringer gezeigt und am wenigsten widerstandsfähig das Strophanthin-Thoms in Ampullen, bezogen von der chemischen Fabrik in Güstrow."

Zur Kontrolle dieser Angaben Holste's über das g-Strophanthin habe ich eigene Versuche angestellt. Ich berichte darüber folgendes. Alle Versuche werden an Temporarien von mittlerer Grösse angestellt.

---

[1]) Ueber das Verhalten der Stoffe der Digitalingruppe gegen Fermente (Enzyme) von Dr. med. Arnold Holste. Arbeit, erschienen im 68. Band, 5 Heft des Archives für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Versuch I. Es werden folgende Mischungen hergestellt und 24 Stunden stehen gelassen.

I. 2 mg g-Strophanthin-Güstrow in Ampullen + 0,01 g Papaïn.
II. 2 mg „ „ „ „ „ + 0,01 g Pepsin-Salzsäure.
III. 2 mg „ „ „ „ „ + 0,01 g Pankreatin + 1 Tropfen 1 %igen kohlensauren Natrons.

Dazu zur Kontrolle der Wirksamkeit der Fermente wird noch je eine Fibrinflocke mit 0,01 g Papaïn resp. Pepsin-Salzsäure resp. Pankreatin zusammengebracht.

Nach 24 Stunden ist die Fibrinflocke in Pankreatin so gut wie vollkommen gelöst, in Papaïn und Pepsin-Salzsäure deutlich anverdaut.

3 mittelgrosse Frösche erhalten nun die Mischungen I, II und III injiziert.

Frosch I erhält 2 mg g-Strophanthin injiziert, die 24 Stunden lang mit 0,01 g Pankreatin zusammengebracht worden sind.

Zeit.	Puls.	
12h 38 Min.	52	
40 „	52	Injektion.
45 „	60	Die Herzspitze bleibt etwas systolisch.
47 „	40	Schöne Peristaltik.
49 „		Systolischer Stillstand.

Frosch II erhält 2 mg g-Strophanthin injiziert, die 24 Stunden lang mit Papaïn zusammengebracht worden sind.

Zeit.	Puls.	
12h 38 Min.	84	
47 „	80	Injektion.
54 „	60	Die Spitze systolisch.
55 „		Systolischer Stillstand.

Frosch III erhält 2 mg g-Strophanthin injiziert, die 24 Stunden lang mit Pepsin-Salzsäure zusammengebracht worden sind.

Zeit.	Puls.	
12h 38 Min.	78	
45 „	76	Injektion.
47 „	36	Peristaltik.
51 „		Systolischer Stillstand.

Ergebnis: Da das Strophanthin noch nach 24stündigem Stehen in der Wärme mit Ferment wirksam auf das Froschherz ist, ist bewiesen, dass es unvollkommen oder gar nicht gespalten ist. Mithin widersteht das g-Strophanthin der hydrolytischen Spaltung durch Pepsin-Salzsäure, durch Pankreatin und durch Papaïn sehr energisch, selbst wenn diese Fermente 24 Stunden lang bei 38° C. einwirken.

Der Grund des Unwirksambleibens der Fermente konnte darin liegen, dass die angewandte Strophanthinmenge zu gross war, um eine geringe Abschwächung merken zu können. Es wurden daher Versuche mit viel kleineren Dosen angestellt.

Versuch II. I. 1 mg g-Strophanthin in Ampullen + 1 Spur Pankreatin. pur. absolut. sowie 1 Tröpfchen 1 % kohlensaures Natron.

II. 1 mg Kombé-Strophanthin-Böhringer in Ampullen + 1 Spur Pankreatin. pur. absolut. und ebenfalls 1 Tropfen kohlensaures Natron.

Diese Mischungen werden 24 Stunden lang in Wärme stehen gelassen und dann je einem Frosche injiziert.

Frosch I, 30 g schwer, erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg k-Strophanthin-Böhringer in Ampullen injiziert.

Zeit.	Puls.	
11h 15 Min.	68	Vor der Vergiftung.
17 „	67	2 ccm = $^2/_{10}$ mg injiziert.
22 „	64	
26 „	36	Peristaltik.
30 „	35	„
37 „	36	„
39 „		Systolischer Stillstand.

Ergebnis: $^2/_{10}$ mg k-Strophanthin-Böhringer machen in 22 Minuten systolischen Stillstand beim Frosch.

Frosch II, 38 g schwer, erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg k-Strophanthin, s. Probe II oben, injiziert.

Zeit.	Puls.	
11h 15 Min.	58	Vor der Vergiftung.
17 „	56	2 ccm injiziert.
21 „	56	
26 „	50	
30 „	52	
37 „	48	
53 „	42	Peristaltik.
55 „	44	„
12h 15 „	24	„ , aber kein Stillstand.

Diastole sehr deutlich.

Frosch III, 40 g schwer, erhält $^2/_{10}$ ccm g-Strophanthin-Güstrow in Ampullen, das 24 Stunden mit Pankreatin verdaut wurde, injiziert. Gleichzeitig wurden $^2/_{10}$ mg reines, nicht verdautes g-Strophanthin einem 38 g schweren Frosch zum Vergleich injiziert. Beim Vergleichsfrosch trat Systole schon nach 12 Minuten ein. Beim andern war das Verhalten folgendes:

Zeit.	Puls.	
11h 45 Min.	44	2 ccm = $^2/_{10}$ mg injiziert.
54 „	44	
12h 00 „	39	
45 „	28	Geringe Peristaltik, aber keine Systole.

Ergebnis: Durch das 24stündige Verdauen mit Pankreatin ist die Wirksamkeit des g-Strophanthins-Güstrow sowohl, als auch die des k-Strophanthins-Böhringer vermindert, aber nicht ganz aufgehoben worden. Beim Frosch, dem k-Strophanthin-

Böhringer injiziert wurde, trat bereits nach 36 Minuten deutliche Peristaltik auf, beim g-Strophanthin-Güstrow erst nach 1 Stunde. In diesem Falle hatte also bei Anwendung minimaler Dosen der Herzgifte die Verdauung die Wirksamkeit des g-Strophanthins stärker herabgesetzt als die des k-Strophanthins.

Versuch III. 25 g schwerer Frosch erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg g-Strophanthin, das 24 Stunden durch Pankreatin verdaut wurde, injiziert.

Zeit.	Puls.	
11h 11 Min.	66	2 ccm injiziert.
20 „	60	
25 „	63	Das Herz macht keine ausgiebigen Schläge.
31 „	60	„ „ „ „ „ „
37 „		„ „ „ „ „ „
50 „		Systolischer Stillstand.

Ergebnis: Trotz 24stündiger Verdauung mit Pankreatin brachten 0,2 mg g-Strophanthin binnen 40 Minuten charakteristischen systolischen Herzstillstand hervor.

Versuch IV. Es werden 3 Frösche vergiftet. I. Kleiner Frosch, 12,5 g, erhält $^1/_{10}$ mg k-Strophanthin-Böhringer injiziert, nachdem dieses Präparat 24 Stunden lang mit Pankreatin verdaut worden war.

Zeit.	Puls.	
11h 30 Min.	63	1 ccm injiziert.
35 „	60	
41 „		Systolischer Stillstand.

Ergebnis: Trotz 24stündiger Verdauung mit Pankreatin brachten 0,1 mg k-Strophanthin-Böhringer bei einem kleinen Frosche nach 11 Minuten charakteristischen systolischen Stillstand hervor.

II. Mittelgrosser, 25 g schwerer Frosch erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg g-Strophanthin-Güstrow injiziert. Auch diese Dose war vorher mit Pankreatin 24 Stunden lang anverdaut worden.

Zeit.	Puls.	
10h 55 Min.	60	2 ccm injiziert.
11h 00 „	35	Peristaltik.
07 „	30	„
14 „	23	„
15 „		Systolischer Stillstand.

III. Mittelgrosser, 30 g schwerer Frosch erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg kristallisiertes k-Strophanthin der Güstrower Fabrik, das 24 Stunden lang mit Pankreatin verdaut worden war, injiziert.

Zeit.	Puls.	
10h 55 Min.	70	
59 „	70	2 ccm injiziert.
11h 03 „	72	
06 „	60	
15 „	60	
20 „	61	
30 „	36	Peristaltik.
39 „	60	Manchmal Peristaltik.
45 „	62	„ „
59 „	46	Peristaltik.

Da es zu keinem Stillstand kommt, wird der Frosch später losgebunden. Er stirbt nicht.

Ergebnis: Das kristallisierte k-Strophanthin ist durch das 24stündige Verdauen mit Pankreatin ziemlich unwirksam geworden, während das Böhringer'sche Präparat in 11 Minuten systolischen Stillstand macht und das g-Strophanthin-Güstrow in 15 Minuten.

Dieser Versuch zeigt, dass das g-Strophanthin-Güstrow doch auch recht energisch der Verdauung widersteht, jedenfalls energischer als das von der Güstrower Fabrik dargestellte kristallisierte k-Strophanthin.

Versuch V an vier Fröschen. Es werden mit Pankreatin verdaut:

1. 1 ccm = 1 mg k-Strophanthin krist. von der Güstrower Fabrik 96 Stunden.
2. 1 ccm = 1 mg k-Strophanthin-Böhringer in Ampullen 72 Stunden.
3. 1 ccm = 1 mg g-Strophanthin-Güstrow in Ampullen 72 Stunden.

I. Mittelgrosser, 32 g schwerer Frosch erhält $^2/_{10}$ mg des 96 Stunden lang mit Pankreatin verdauten k-Strophanthin-Güstrow injiziert.

Zeit.	Puls.	
11h 15 Min.	72	2 ccm = $^2/_{10}$ mg injiziert.
35 „	66	
45 „	60	
50 „	42	Etwas Peristaltik.
12h 00 „	28	„ „
15 „	45	Weitere 2 ccm = $^2/_{10}$ mg injiziert.
25 „		Das Herz macht ganz langsam unter Peristaltik unregelmässige Schläge.
36 „		Systolischer Stillstand.

II. Mittelgrosser, 35 g schwerer Frosch erhält $^2/_{10}$ mg des 72 Stunden lang verdauten k-Strophanthins-Böhringer injiziert.

Zeit.	Puls.	
11h 15 Min.	66	
20 „	60	2 ccm = $^2/_{10}$ mg injiziert.
35 „	60	

Zeit.	Puls.	
11h 45 Min.	60	Etwas Peristaltik.
52 „	30	Peristaltik.
12h 00 „	56	Keine Peristaltik.
15 „	56	Weitere 2 ccm injiziert.
25 „		Systolischer Stillstand.

III. Ziemlich grosser, 43 g schwerer Frosch erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg desselben k-Strophanthin-Böhringer, das mit Pankreatin 72 St. lang verdaut war.

Zeit.	Puls.	
11h 35 Min.	72	2 ccm injiziert.
45 „	68	
55 „	66	
12h 00 „	60	
07 „	66	Etwas Peristaltik.
15 „	36	Peristaltik.
20 „		Systolischer Stillstand.

IV. Kleiner, 29 g schwerer Frosch erhält 2 ccm = $^2/_{10}$ mg g-Strophanthin-Güstrow, das 72 Stunden mit Pankreatin verdaut wurde, injiziert.

Zeit.	Puls.	
12h 25 Min.	80	2 ccm = $^2/_{10}$ mg injiziert.
35 „	61	
40 „		Systolischer Stillstand.

Ergebnis: Am meisten herabgesetzt durch Pankreatinverdauung war die Wirkung des kristallisierten k-Strophanthin der Güstrower Fabrik, am wenigsten die des g-Strophanthins-Güstrow und k-Strophanthin-Böhringer. Da die Einwirkung des Pankreatins bei allen Tieren 72 Stunden gedauert hatte, bei 24stündiger Verdauung aber eine Abschwächung meist kaum wahrnehmbar war, geht aus diesen Versuchen hervor, dass die kurzdauernde Einwirkung der Verdauungssäfte beim Einnehmen von Strophanthuspräparaten wohl niemals deren Wirkung aufheben, sondern nur etwas herabsetzen wird. Beim g-Strophanthin dürfte diese Herabsetzung nicht stärker sein als beim k-Strophanthin von Böhringer.

Versuch VI. Mittelgrosser, 35 g schwerer Frosch erhält 4 ccm = $^4/_{10}$ mg 7 × 24 Stunden mit Pankreatin verdautes g-Strophanthin-Güstrow injiziert.

Zeit.	Puls.	
10h 57 Min.	84	2 ccm injiziert.
11h 00 „	80	Weitere 2 ccm injiziert.
03 „	72	
08 „	65	
15 „	64	
18 „	24	Peristaltik.
25 „	31	„
38 „		Systolischer Stillstand.

Ergebnis: Das g-Strophanthin-Güstrow ist auch nach 7tägigem Verdauen noch nicht vollständig gespalten. Es muss also, soweit Froschversuche darüber ein Urteil verstatten, als sehr widerstandsfähig gegenüber tierischen spaltenden Enzymen bezeichnet werden. Es ist kaum denkbar, dass h-Strophanthin oder k-Strophanthin es in dieser Hinsicht wesentlich übertreffen.

Ich lasse nun einige Warmblüterversuche folgen.

Versuch VII. 3 kleine Kaninchen erhalten je 1 mg g-Strophanthin-Güstrow injiziert, nachdem das eine Milligramm 24 Stunden und das zweite 48 Stunden lang mit Pankreatin verdaut worden ist.

Das erste Kaninchen von 585 g erhält 1 mg unverdautes g-Strophanthin-Güstrow injiziert. 10^h 18 Min.

10^h 33 Min. bekommt dies Kaninchen, also das mit dem nicht verdauten Strophanthin, Krämpfe, gleich darauf exitus.

Sektion: Linker Ventrikel des Herzens systolisch.

Das zweite Kaninchen von 590 g erhält das Milligramm, welches 24 Stunden und das dritte gleich schwere Tier das Milligramm, welches 48 Stunden lang mit Pankreatin verdaut worden ist, injiziert um 10^h 25 Min.

10^h 40 Min. Krämpfe und exitus bei beiden.

Sektion: Das Herz macht bei dem dritten Tier noch ein paar unvollkommene Schläge; der linke Ventrikel ist weniger ausgesprochen systolisch

Ergebnis: Die eintägige sowie die zweitägige Verdauung haben das g-Strophanthin-Güstrow nicht soweit geschädigt, dass wir am Warmblüter einen Unterschied beider Wirkungen voneinander zuungunsten der zweitägigen Verdauung feststellen könnten. Beide Präparate wirken wie unverdautes Strophanthin.

Versuch VIII. 4 Kaninchen werden benutzt. Das zu diesem Versuche benutzte kristallisierte k-Strophanthin war von der Chemischen Fabrik Güstrow geliefert.

I. Ein kleines Kaninchen von 645 g erhält 1 mg unverdautes kristallinisches k-Strophanthin der Chemischen Fabrik Güstrow subkutan injiziert. 10^h 30 Min. Es tritt nur wenig Wirkung ein, so dass das Tier bald wieder normal ist.

II. Ein anderes kleines Kaninchen von 590 g erhält 1 mg 72 Stunden lang mit Pankreatin verdautes kristallinisches k-Strophanthin injiziert. 10^h 32 Min. Es bleibt gesund.

Beide Kaninchen zeigen also keine Veränderungen und erholen sich vollständig.

III. 10^h 45 Min. erhält ein kleines Kaninchen von 650 g 2 mg 72 Stunden lang mit Pankreatin verdautes kristallinisches k-Strophanthin injiziert. Bis 11^h 45 Min. zeigt sich noch keine Veränderung am Kaninchen und auch fernerhin nicht.

IV. 10h 50 Min. erhält ein kleines Kaninchen von 575 g 2 mg unverdautes kristallinisches k-Strophanthin injiziert.

11h 25 Min. Starke Pulsverlangsamung.
45 „ Grosse Unregelmässigkeit im Pulsschlag und Dyspnöe. Das Tier ist schwer vergiftet.
12h 00 „ Der Puls ist wieder schneller und regelmässiger geworden.

Auch diese beiden Kaninchen sind am nächsten Tage nicht nur noch am Leben, sondern haben sich sogar vollkommen erholt.

Ergebnis: Auf 2 mg des von der Chemischen Fabrik Güstrow dargestellten kristallinischen Strophanthins der Kombésamen hat 72stündige Pankreatinverdauung so stark schädigend eingewirkt, dass eine Wirkung selbst auf ein ganz kleines Kaninchen überhaupt nicht eintrat, während dieselbe Dosis desselben Präparates ohne Verdauung erheblich giftig wirkte.

Versuch IX. 2 Kaninchen werden benutzt. I. Kleines, 700 g schweres Kaninchen erhält 10h 45 Min. 3 mg kristallinisches k-Strophanthin der Güstrower Fabrik, das 3 Tage lang mit Pankreatin verdaut wurde, injiziert.

11h 45 Min. frisst das Kaninchen noch angebotenes Futter.

Am nächsten Tage ist das Kaninchen wieder vollständig normal und hat auch in der Zwischenzeit keine Veränderung gezeigt.

II. 10h 48 Min. erhält ein kleines, 650 g schweres Kaninchen 3 mg unverdautes kristallinisches k-Strophanthin injiziert.

11h 15 Min. Unregelmässiger Puls und Dyspnöe, das Kaninchen ist sehr unruhig.
25 „ Das Kaninchen richtet sich nicht aus der Seitenlage auf.
45 „ Krämpfe und exitus.

Sektion zeigt normale Befunde, Herz nicht systolisch.

Ergebnis: Die an sich letale Dose von 3 mg des kristallinischen k-Strophanthins der Güstrower Fabrik wurde durch Verdauung mit Pankreatin wirkungslos. Da beim g-Strophanthin dies bei mehreren Versuchen nicht der Fall war, ist bewiesen, dass ersteres mehr vom Pankreatin angegriffen wird als das g-Strophanthin-Güstrow.

Versuch X. 2 Kaninchen werden benutzt. I. Kleines, 630 g schweres, weisses Kaninchen erhält 3 mg reines k-Strophanthin-Böhringer in Ampullen injiziert. 10h 45 Min.

11h 30 „ Tod ist ohne Krämpfe eingetreten.

Sektion ergibt Systole des Herzens.

II. Kleines, 850 g schweres, graues Kaninchen erhält 3 mg 2 × 24 Stunden mit Pankreatin verdautes k-Strophanthin-Böhringer injiziert. 10h 48 Min.

11h 45 Min. Starke Pulsbeschleunigung.
51 „ Ganz vereinzelte Pulsschläge.
56 „ Tod ist ohne Krämpfe eingetreten.
Sektion: Herz in Mittelstellung.

Ergebnis: Das k-Strophanthin-Böhringer ist durch 2tägige Verdauung mit Pankreatin nicht erheblich geschwächt, jedoch immer noch mehr als g-Strophanthin-Güstrow (s. Versuch VII). Am meisten wird in seiner Wirkung das kristallinische k-Strophanthin der Güstrower Fabrik durch die Verdauung geschädigt. Es kann auf keinen Fall als mit dem Böhringer'schen identisch bezeichnet werden. Man bekommt den Eindruck, dass es schon durch den Prozess der Ueberführung in den kristallinischen Zustand molekular angegriffen ist. So lange keine Analysen dieses Präparates vorliegen, ist dieser Verdacht jedenfalls berechtigt.

Schlussresultat über alle Spaltungsversuche.

Sowohl bei den Spaltungen mit Schwefelsäure, als bei denen mit Pankreatin hat sich das g-Strophanthin widerstandsfähiger erwiesen, als zu erwarten war; namentlich die völlige Spaltung bis zur Unwirksamkeit war kaum zu erreichen. Die Angaben von Holste stimmen also zu den von mir gewonnenen Ergebnissen nicht ganz. Das wirklich strophanthinfreie Strophanthidin erwies sich für Warm- und Kaltblüter als unwirksam.

Wie weit eine Kombination der drei Strophanthine mit den entsprechenden Strophanthinsäuren die Wirkung auf wassersüchtige Patienten beeinflusst, müssen weitere Versuche zeigen. Ich freue mich wenigstens, die Anregung zu solchen geben zu können.

Lebenslauf.

Ich, Ewald Robert Hessel, wurde geboren am 8. Januar 1888 in Möckwitz bei Döbeln i. Sa. als der Sohn des Gutsbesitzers Robert Hessel. Bis zu meinem 10. Lebensjahre blieb ich in Möckwitz, von wo aus ich die Schule des Nachbarortes Technitz von Ostern 1894 bis Ostern 1898 besuchte. Dann wurde ich nach Meißen an die dortige Realschule gebracht. Ostern 1899 ging ich zum Meißner Progymnasium über, das ich Ostern 1902 mit dem Gymnasium Albertinum zu Freiberg i. Sa. vertauschte. Hier bestand ich Ostern 1908 meine Reifeprüfung. Ich entschloß mich, Medizin zu studieren und ging nach Erlangen, wo ich auch beim 19. bayr. Infanterieregiment vom 1. April bis 1. Oktober 1908 diente. In Erlangen blieb ich drei Semester. Dann bezog ich die Universität Rostock, wo ich Ende des Sommersemesters 1910 das Physikum bestand. Das Wintersemester 1910/11 verbrachte ich in München, um jedoch schon im Sommersemester 1911 nach Rostock zurückzukehren. Im März d. J. meldete ich mich zum medizinischen Staatsexamen, das ich am 9. Juni 1913 vollständig bestanden habe.